

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年12 月29 日 (29.12.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/113345 A1

(51) 国際特許分類: C07D 491/048, 495/04, 519/00, A61K 31/22, 31/366, 31/40, 31/404, 31/407, 31/41, 31/4418, 31/4985, 31/517, 31/536, 31/5517, 31/553, 45/00, A61P 3/06, 3/10, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/008917

(22) 国際出願日: 2004 年6 月18 日 (18.06.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-177213 2003 年6 月20 日 (20.06.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本たばこ産業株式会社 (JAPAN TOBACCO INC.) [JP/JP]; 〒1058422 東京都港区虎ノ門二丁目2 番1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

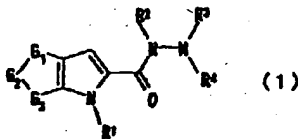
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中村 健 (NAKA-MURA, Takeshi) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町1 番1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 高木 正樹 (TAKAGI, Masaki) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町1 番1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 木口 登志裕 (KIGUCHI, Toshihiro) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町1 番1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 池ノ上 拓 (IKENOGAMI, Taku) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町1 番1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 上田 順久 (UEDA, Nobuhisa) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町1 番1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目2 番1 4 号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).

[続葉有]

(54) Title: FUSED PYRROLE COMPOUND AND MEDICINAL USE THEREOF

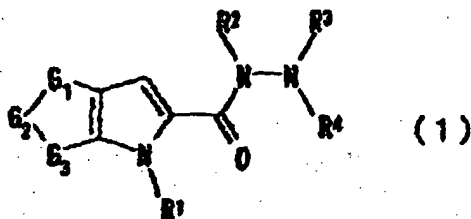
(54) 発明の名称: 縮合ピロール化合物及びその医薬用途



(57) Abstract: A fused pyrrole compound represented by the general formula (1): (1) (wherein the symbols have the same meanings as in the description), a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of either. The compound (1), prodrug, and salt are useful as a therapeutic agent for diabetes which has HLGPa inhibitory activity.

(57) 要約:

本発明は、一般式 (1)



(式中、各記号は明細書中と同義である) で表される縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又はそれらの医薬上許容し得る塩に関する。本発明化合物 (1)、そのプロドラッグ又はそれらの医薬上許容し得る塩は、HLGPa 阻害活性を有する糖尿病治療薬として有用である。



(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

縮合ピロール化合物及びその医薬用途

技術分野

本発明は、HLGPa (Human Liver Glycogen Phosphorylase a) 阻害活性を有する新規な縮合ピロール化合物及びその医薬用途に関する。更には、縮合ピロール構造を有する化合物又はその医薬上許容し得る塩を含有してなる糖尿病治療薬に関する。

背景技術

糖尿病は、インスリン作用の不足によって、糖、脂質、アミノ酸代謝異常からもたらされる慢性的な疾患である。無治療の状態で持続すると高血糖や尿糖を示す。糖尿病は、インスリン依存型とインスリン非依存型に分けられ、糖尿病患者の約90%はインスリン非依存型の糖尿病である。

インスリン依存型糖尿病は、インスリン分泌能が消失しているため、ケトン血症、アシドーシスに傾きやすく、放置すれば糖尿病性昏睡に陥る。食餌や経口血糖降下剤では治療効果はなく、インスリンによってのみ治療可能である。

一方、インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) は、インスリン作用が正常よりも低下しているものの、ケトン血症、アシドーシス傾向は乏しく治療上必ずしもインスリンを必要としない。

現在、高血糖を是正する目的で使用されている血糖降下薬としては、インスリン、スルホニル尿素薬 (例、グリベンクラミド、トルブタミド)、ビグアナイド薬 (例、メトホルミン)、インスリン抵抗性改善薬 (例、トログリタゾン)、 α -グルコシダーゼ阻害薬 (例、アカルボース) が用いられている。

インスリン製剤は、インスリン依存性糖尿病に用いる薬剤であり、確実に血糖を低下させるが、注射により投与しなければならない上に低血糖になるおそれもある。

スルホニルウレア剤は、膵 β 細胞を刺激し、内因性インスリン分泌を促進するが、インスリン分泌のタイミング及び分泌量は、血糖値とは関係なく、薬物の投与タイミング、投与量によって決まる。このため副作用として、しばしば薬剤の作用持続に起因する低血糖を呈する。また、食欲不振等の消化器症状が現れる。

重症ケトosis又は肝若しくは腎機能障害のある患者には禁忌である。

- ビグアナイド系薬物は、膵 β 細胞刺激はなく、単独投与によっては健常人及び糖尿病患者のいずれも低血糖を生じない。作用機序として嫌氣的解糖作用による糖利用の増大、糖新生の抑制、糖の腸管吸収抑制などが考えられる。副作用として比較的重篤な乳酸性アシドーシスを起こしやすい。

- インスリン抵抗性を改善する薬剤は、チアゾリジン誘導体があるが、チアゾリジン誘導体化合物は、インスリン分泌促進作用を及ぼさず、インスリン作用の増強を有し、インスリン受容体キナーゼ活性化、抹消組織の糖取り込み促進作用、肝糖産生亢進状態の改善等がみられるが、副作用として消化器症状及び浮腫等が起こり、また、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビンの低下とLDHの上昇が起こる事が知られている。

- α -グルコシダーゼ阻害薬は、消化管における糖質の消化・吸収を遅延させ食後の血糖上昇を抑制するが、膨満感、腹鳴、下痢等の副作用が問題となっている（例えば、ジョスリンズ ダイアピーティス メリタス サーティーンズ エディション (JOSLIN'S DIABETES MELLITUS 13th Edition)、p. 521-522参照)。

このように、これらの薬剤は、何らかの副作用が発生することや無効患者がいることから使用が制限されており、新しい作用メカニズムの血糖降下薬が望まれていた。

- 近年、NIDDM患者では、健常者に比べ絶食時に、肝臓からの糖放出量が増加していることが知られている。この肝臓からの糖放出が、NIDDMに対する薬剤治療のターゲットとしての可能性が有ることを示唆している。

- 肝臓からの糖放出における糖供給源は、糖新生およびグリコーゲン分解により生じるグルコースである。糖尿病患者では、このグリコーゲン分解が肝臓からの糖放出に大きく関与しており、空腹時のグリコーゲン分解速度が健常者に比べ75%増加していることが報告された。また、NIDDM患者では、糖負荷後、一過性に肝臓からの糖放出が増加し、この増加にグリコーゲン分解が関与していることが示唆されている。さらに、糖源病IV型（肝グリコーゲンホスホリラーゼ欠損症）では、空腹時に低血糖を引き起こすことも知られている。

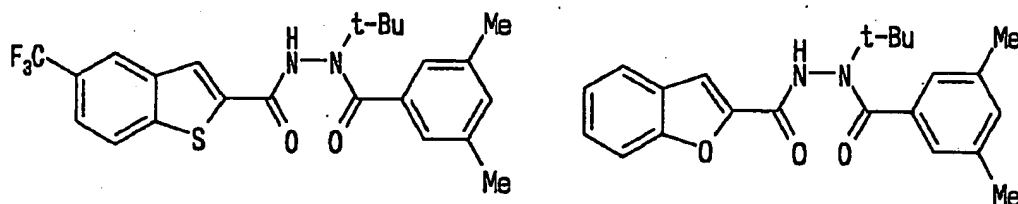
これらの報告は、グリコーゲン分解が肝臓からの糖放出に重要な役割を演じていることを示唆している。

一方、このグリコーゲン分解は、HLGPaにより触媒され、グリコーゲン（ n 個のグルコース単位）を過リン酸分解することにより、グルコース1-リン酸（G1-P）とグリコーゲン（ $n-1$ 個のグルコース単位）を生じさせることが知られている。

そこで、このグリコーゲン分解に大きく関与するHLGPa阻害作用を有する新たなメカニズムの糖尿病治療薬の開発が進められてきた。しかしながら、未だ活性面で満足できるものは見出されていないのが現状である。

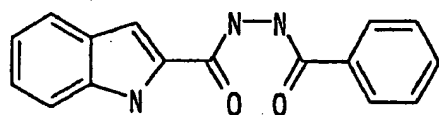
ところで、本発明と構造を類似する化合物としては以下の化合物が知られている。

例えば、下記化合物が有害動物防除剤として有用であることが開示されている。



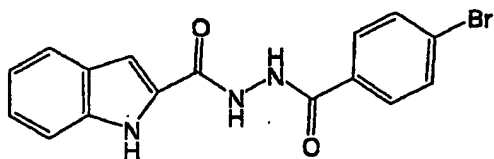
該特許文献には本願特許のような縮環ピロール化合物の開示はなく、また用途も全く異なっている（例えば、特開平5-39253号公報参照）。

また、本願発明と構造を類似する以下のジアシルヒドラジン化合物が開示されている。



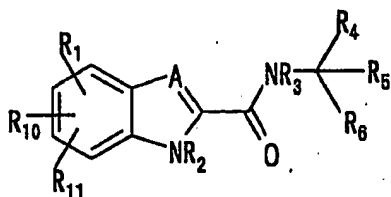
しかし該文献には、本願の如き縮環ピロール化合物がHLGPa阻害活性を有することや又は該化合物が糖尿病治療薬に有効であるとの開示は全くない（例えば、テトラヘドロン レター (Tetrahedron Letter)、(1972年)、23巻、p. 2333-2335参照）。

更に、本願発明と構造を類似する以下のジアシルヒドラジン化合物が開示されている。

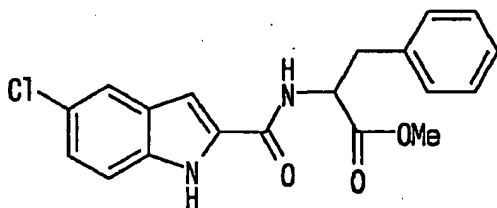


しかし、該文献には、本願の如き縮環ピロール化合物がH L G P a 阻害活性を有することや該化合物が糖尿病治療薬に有効であるとの開示は全くない（例えば、Y a o x u e X u e b a o (1984)、19(10)、737～7参照）。

一方、本願発明と同様な作用であるグリコーゲンホスホリラーゼ抑制活性を有する化合物として、以下の一般式が開示されている。



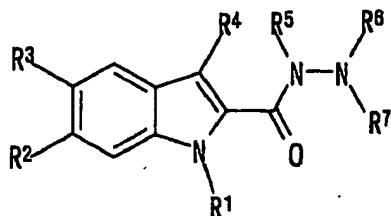
(ここで、 R_4 はフェニルアルキル基等、 R_5 は水素原子等、 R_6 はアルコキシカルボニル基等、 R_2 は水素原子、 R_1 、 R_{10} 、 R_{11} は互いに独立して水素原子、ハロゲン原子等、 R_3 は水素原子等、 A は $-N=$ 等である)。更に、具体的化合物として、例えば以下の化合物を開示している。



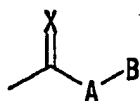
しかしながら、該発明の構造的特徴はインドールヒドラジン構造であり、我々の発明のごとき、縮合ピロール環とジアシルヒドラジンを有する構造とは異なる。また我々の発明のような構造を有する化合物の開示は全くない（例えば、国際公開第96/39384号パンフレット（特表平10-511687号公報）参照）。

また、本願発明と同様な作用（グリコーゲンホスホリラーゼ抑制活性）を有し、且つジアシルヒドラジンの構造を有する化合物として、以下の一般式が開示され

ている。

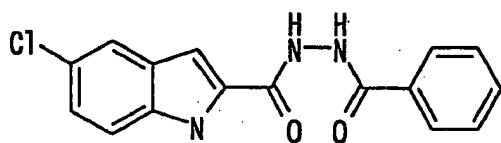


(ここで、 R^7 は、



- 5 (ここで、 X は $=O$ 、 A は単結合、 B は置換されてもよいアリール基、等である)である)

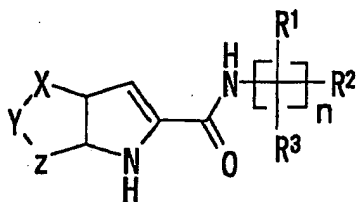
更に、具体的化合物として、例えば以下の化合物を開示している。



- 10 該発明はジアシルヒドラジン構造を有し、且つインドール構造を必須とするところに特徴がある。一方本願は、ジアシルヒドラジン構造と併せて、縮合ピロール環を必須とするところに特徴があり、両者は異なる(例えば、国際公開第03/37864号パンフレット参照)。

更に、本願発明と同様な作用(グリコーゲンホスホリラーゼ抑制活性)を有し、且つ縮合ピロール環の構造を有する化合物として、以下の一般式が開示されてい

- 15 る。



(ここで、

$-X-Y-Z-$ は、 $-S-CR^4=CR^5-$ 、 $-CR^4=CR^5-S-$ 、 $-O-CR^4=CR^5-$ 、 $-CR^4=CR^5-O-$ 、 $-N=CR^4-S-$ 、 $-S-CR^4=N$

一、 $-NR^6-CR^4=CR^5-$ および $-CR^4=CR^5-NR^6-$ であり；

- ここで、 R^4 および R^5 は、独立して、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、ウレイド、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N, N-(C_{1-6}$ アルキル)₂アミノ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N, N-(C_{1-6}$ アルキル)₂カルバモイル、 C_{1-6} アルキル $S(O)_a$ （ここで、 a は0～2である）、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、 $N, N-(C_{1-6}$ アルキル)₂スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノおよび C_{1-6} アルキルスルホニル $-N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノから選択され；

R^6 は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

- R^1 は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、ウレイド、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N, N-(C_{1-6}$ アルキル)₂アミノ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N, N-(C_{1-4}$ アルキル)₂カルバモイル、 C_{1-6} アルキル $S(O)_a$ （ここで、 a は0～2である）、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、 $N, N-(C_{1-6}$ アルキル)₂スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノおよび C_{1-6} アルキルスルホニル $-N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、アリール、アリール C_{1-6} アルキル、ヘテロ環基および（ヘテロ環基） C_{1-6} アルキルから選択され；ここで R^1 は、 P から選択される1またはそれ以上の基によって炭素上を置換されていてもよく、ヘテロ環基が $-NH-$ 部を含む場合、窒素は R から選択される基で置換されていてもよい；

- R^2 は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、ウレイド、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)₂アミノ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-4}$ アルキル)₂カルバモイル、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)- $N-(C_{1-6}$ アルコキシ)カルバモイル、 C_{1-6} アルキル $S(O)_a$ (ここで、 a は0~2である)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)₂スルファモイル、スルファモイルアミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)スルファモイルアミノ、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)₂スルファモイルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル- $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノおよび-E-F-G-Hから選択され；

- (ここで、EおよびGは、独立して、直接結合、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-NR^a-、-NR^aC(O)-、-C(O)NR^a-、-SO₂NR^a-、-NR^aSO₂-、-NR^aC(O)-、-OC(O)NR^a-、-NR^aC(O)O-、-NR^aSO₂NR^b-、-SO₂NR^aC(O)-および-C(O)NR^aSO₂-から選択され；(ここで、R^aおよびR^bは、独立して、水素またはグループVによって置換されていてもよい C_{1-6} アルキルから選択され；

Fは、1またはそれ以上のQによって置換されていてもよい C_{1-6} アルキレンまたは直接結合であり；

- Hは、アリール、 C_{3-8} シクロアルキルおよびヘテロ環基から選択され；ここでHはSから選択される1またはそれ以上によって炭素上を置換されていてもよく、該ヘテロ環基が-NH-部を含む場合には窒素原子はTから選択される基によって置換されていてもよい；

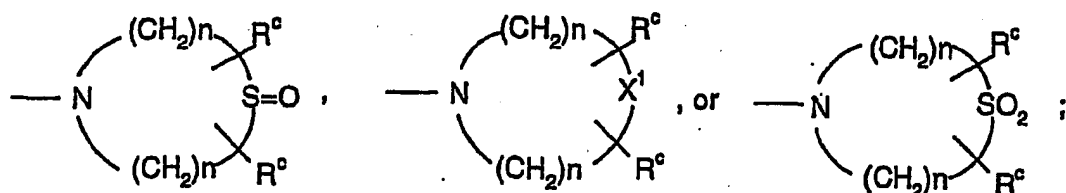
R^3 は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

n は、0～4から選択され；ここで、 R^1 の意味は同一または異なっているもよく；および R^2 の意味は同一または異なっているもよく；

- P、SおよびQは、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、ウレイド、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-6}アルキル)$ アミノ、 $N, N-(C_{1-6}アルキル)_2$ アミノ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-6}アルキル)$ カルバモイル、 $N, N-(C_{1-4}アルキル)_2$ カルバモイル、 $N-(C_{1-6}アルキル)-N-(C_{1-6}アルコキシ)$ カルバモイル、 C_{1-6} アルキル $S(O)_a$ （ここで、 a は0～2である）、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ、 $N-(C_{1-6}アルキル)$ スルファモイル、 $N, N-(C_{1-6}アルキル)_2$ スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル- $N-(C_{1-6}アルキル)$ アミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、アリールおよびヘテロ環基から選択され；ここで、P、SおよびQは、独立して、Vから選択される1またはそれ以上によって炭素上を置換しているもよく、該ヘテロ環が-NH-部を含む場合には窒素原子はUから選択される基によって置換されているもよく；

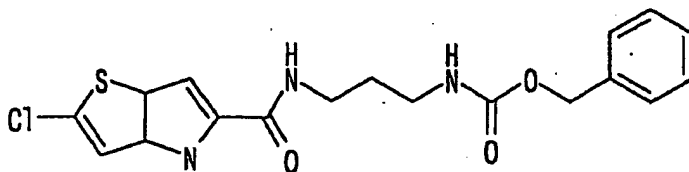
- Vは、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、 N -メチル- N -エチルアミノ、アセチルアミノ、 N -メチルカルバモイル、 N -エチルカルバモイル、 N 、 N -ジメチルカルバモイル、 N 、 N -ジエチルカルバモイル、 N -メチル- N -エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 N -メチルスルファモイル、 N -エチルスルファモイル、 N 、 N -ジメチルスルファモイル、 N 、 N -ジエチルスルファモイル、 N -メチル- N -エチルスルファモイル、モルホリノ、モリホリノカルボニル、 N -ベンジルカルバモイルおよび4-ヒドロキシピペリジノカルボニルから選択され；

- R、TおよびUは、独立して、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、カルバモイル、N- (C_{1-4} アルキル) カルバモイル、N, N- (C_{1-4} アルキル) カルバモイル、フェニル、ベンジル、ベンジロキシカルボニル、ベンゾイルおよびフェニルスルホニルから選択され、ここでR、TおよびUは、独立して、Vから選択される1またはそれ以上の基によって炭素上を置換されていてもよい；
- 但し、i) $-X-Y-Z-$ が $-S-CH=CH-$ であるとき、 $R^2-(CR^1R^3)_n$ がアミノ、1-フェニル-5-メチル-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2, 4 (3H, 5H) ジオン-3-イル、1-メチル-5-フェニル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ (E) (1, 4) ジアゼピン-3-イル、2- (4-フェニル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル) エチル、3- (4-フェニル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル) プロピル、2- (4-フェニルピペラジン-1-イル) エチル、2- (N-メチルアミノ) エチル、2-モルホリノエチルまたは2- (N-メチル-N-ベンジルアミノ) エチルではなく；
- ii) $-X-Y-Z-$ が $-CH=CH-S-$ であるとき、 $R^2-(CR^1R^3)_n$ はアミノまたは1-メチル-5-フェニル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ (E) (1, 4) ジアゼピン-3-イルではなく；
- iii) $-X-Y-Z-$ が $-CH=C(SO_2NH_2)-S-$ であるとき、 $R^2-(CR^1R^3)_n$ はメチルまたはイソブチルではなく；および
- iv) $-X-Y-Z-$ が冒頭のように定義され、nが1であり、 R^1 がアリルメチル、置換アリルメチル、(ヘテロ環基) メチルおよび置換 (ヘテロ環基) メチルであり、かつ R^3 が水素である時、 R^2 は基- $(C=O)-A$ または基- $CH(OH)-C(=O)-A$ (ここでAは NR^dR^d 、 $-NR^aCH_2CH_2OR^a$ あるいは



- (ここで、各 R^a および R^b は、独立して水素または $-C_1-C_8$ アルキルであり；各 R^d は、独立して水素、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであり；各 R^c は、独立して水素、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^a$ であり；各 n は独立して1～3であり、かつ
5 X^1 は、 NR^a 、 $-CH_2-$ 、 O または S である)ではない。)

更に、具体的化合物として、例えば以下の化合物を開示している。



- 該発明の特徴は、縮合ピロール環を有し、且つ該発明のタイトルに示されるようなアミド構造を有するところにある。

- 該明細書中、特に、 R^1 、 R^2 および R^3 の置換基として多くの例示が挙げられており、その中には、 R^1 として水素原子、 R^2 として $-E-F-G-H$ (E として $-NR^aC(O)-$ の開示あり)、 R^3 として水素原子がそれぞれ確かに開示されている。しかしながら、本願発明のごとき、ジアシルヒドラジン構造を有する化合物の具体的実施例の開示もなく、しかもそれを示唆するような製造方法の開示もない。そればかりか、多くの置換基の中から、本発明と同じような構造を有するように R^1 、 R^2 および R^3 を選択することの具体的開示も示唆も全くない
15 (例えば、国際公開第02/20530号パンフレット参照)。

- 現在、HLGPaを阻害することによる糖尿病治療薬の開発が進められているが、活性的には未だ満足できるものではなかった。また、経口吸収性や代謝安定性について未だ満足できるものではなかった。

従って、従来の糖尿病治療薬に比較して、より活性が強く、副作用がなく、併せて経口吸収性や代謝安定性に優れたHLGPa阻害薬の開発が強く望まれていた。

- 従って、本発明の目的は、従来の糖尿病治療薬に比較して、より活性が強く、副作用がなく、併せて経口吸収性や代謝安定性に優れたHLGPa阻害薬を提供

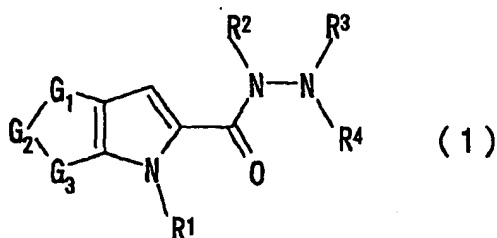
することである。

発明の開示

本発明は上記課題に鑑み、有用なH L G P a 阻害活性を有する糖尿病治療薬を探索すべく鋭意検討を行った結果、驚くべきことに下記一般式(1)で示される縮合ピロール化合物が顕著なH L G P a 阻害活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

より詳しくは、下記[1]～[22]に示す通りである。

[1] 一般式(1)



10 [式中、

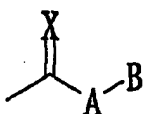
R^1 は、水素原子又はアシル基であり；

R^2 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり；

R^3 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり；

15 $-G_1-G_2-G_3-$ は、 $-S-C(R^5)=C(R^6)-$ 、 $-C(R^5)=C(R^6)-S-$ 、 $-O-C(R^5)=C(R^6)-$ 、 $-C(R^5)=C(R^6)-O-$ 、 $-N(R^7)-C(R^5)=C(R^6)-$ 、 $-C(R^5)=C(R^6)-N(R^7)-$ 、 $-N=C(R^5)-S-$ 又は $-S-C(R^5)=N-$ であり(ここで、 R^5 及び R^6 は、同一または異なって、独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、シアノ基、アシル基、アラルキルオキシ基又はチアゾリル基(該チアゾリル基は、 C_{1-6} アルキル基又はアミノ基で置換されてもよい)であり、 R^7 は、水素原子又はアシル基である)；

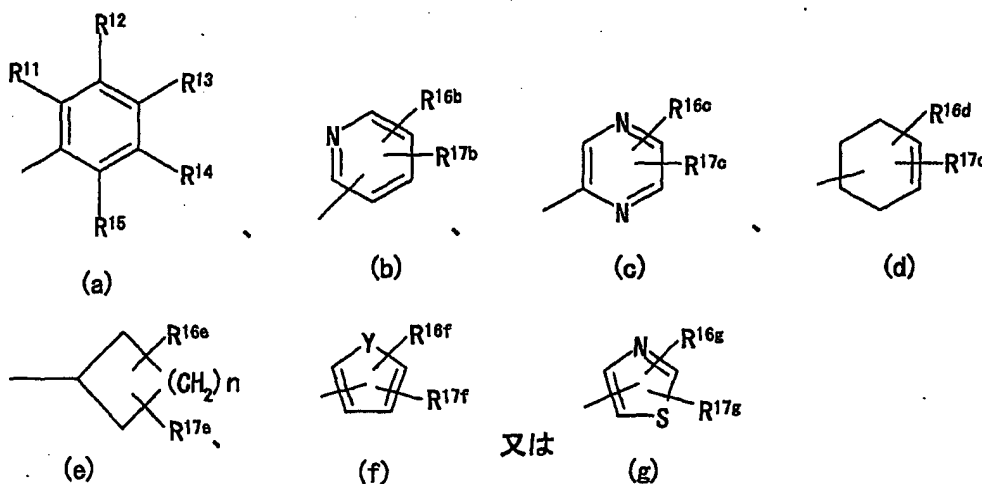
20 R^4 は、



{ここで、 $=X$ は、 $=O$ 、 $=S$ 又は $=NH$ であり；

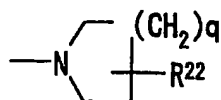
Aは、 $-N(R^8)-$ （ここで、 R^8 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は置換基を有していてもよいアリール基である）、 $-C(R^9)(R^{10})-$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は同一又は異なって、独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、 C_{2-7} アルコキシカルボニルアミノ基又はアシルアミノ基であるか、あるいは R^9 及び R^{10} が隣接する炭素原子と一緒にあって、 C_{3-7} シクロアルキル基を形成してもよい）、 $-(CH_2)_m-NH-$ （ここで、 m は1～4の整数である）、 $-CO-$ 又は単結合であり；

10 Bは、



（ここで、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、同一又は異なって、独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ニトロ基、水酸基、シアノ基、ハロアルキル基、アラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、アリールオキシ基、テトラゾリル基、トリアゾリル基、 $-(CH_2)_p-CO-R^{19}$ （ここで、 p は0又は1～4の整数であり、 R^{19} は置換基を有していてもよいアリール基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基又は $-N(R^{20})(R^{21})$ （ここで、 R^{20} 及び R^{21} は、同一又は異なって、独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、アラルキル基又は C_{3-13} アルコキシカルボニルアルキル基

であるか、或いは R^{20} 及び R^{21} が隣接する窒素原子と一緒にあって、



- (ここで、 q は1～3の整数であり、 R^{22} は水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 C_{2-12} ジアルキルアミノ基又は C_{2-7} アルコキシカルボニルアミノ基である)を形成してもよい)である)、 $\text{---O---(CH}_2\text{)}_r\text{---R}^{23}$ (ここで、 r は1～4の整数であり、 R^{23} は水酸基、アミノ基、 C_{2-7} アルキルカルボニルオキシ基又は ---CO---R^{24} (ここで、 R^{24} は水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基又は $\text{---N(R}^{25}\text{)(R}^{26}\text{)}$ (ここで、 R^{25} 及び R^{26} は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又はアラルキル基であるか、或いは R^{25} 及び R^{26} が隣接する窒素原子と一緒にあって、



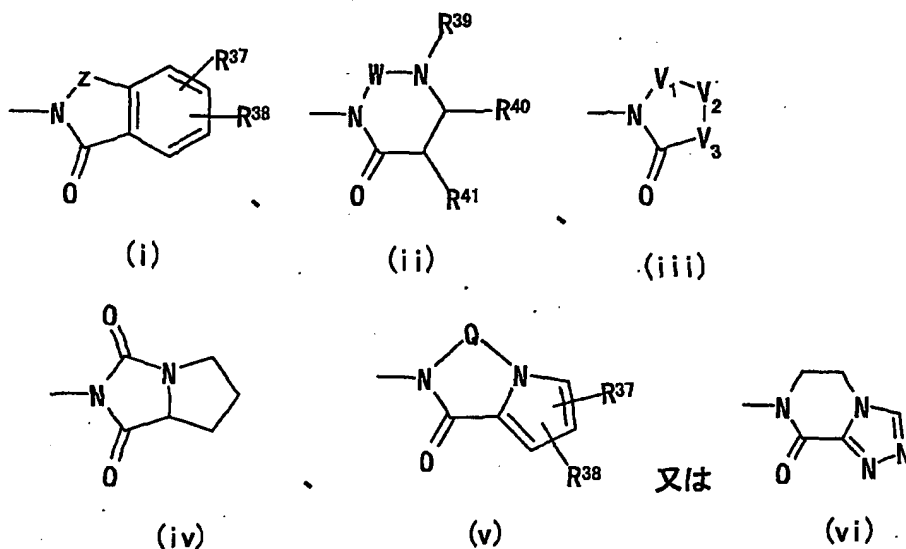
- (ここで、 q' 及び $R^{22'}$ はそれぞれ q 及び R^{22} と同義である)を形成してもよい)である)、 $\text{---O---CO---R}^{27}$ (ここで、 R^{27} は C_{1-6} アルキルアミノ基又は C_{2-12} ジアルキルアミノ基である)、又は $\text{---N(R}^{28}\text{)(R}^{29}\text{)}$ (ここで、 R^{28} 及び R^{29} は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、アシル基、 $\text{---(CH}_2\text{)}_{p'}\text{---COO---R}^{30}$ (ここで、 p' は p と同義であり、 R^{30} は水素原子、置換基を有していてもよいアリール基又は C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、水酸基、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよいアリール基、メルホリノ基又はカルボキシ基で置換されてもよい)である)、 $\text{---CON(R}^{31}\text{)(R}^{32}\text{)}$ (ここで、 R^{31} 及び R^{32} は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は置換基を有していてもよいアリール基である)、 ---CO---R^{33} (ここで、 R^{33} は C_{1-6} アルキル基又は置換基を有していてもよいアリール基である)又は $\text{---CO---(CH}_2\text{)}_{r'}\text{---R}^{34}$ (ここで、 r' は r と同義であり、 R^{34} は C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{2-12} ジアルキルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシ基又は C_{2-7} アルキルカル

ボニルオキシ基である) である) であり、

- $R^{16b} \sim R^{16g}$ 及び $R^{17b} \sim R^{17g}$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、アミノ基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 $-COOR^{35}$ (ここで、 R^{35} は、同一又は異なって、水素原子又は C_{1-6} アルキル基である) 又は $-CON(R^{31'}) (R^{32'})$ (ここで、 $R^{31'}$ 及び $R^{32'}$ は R^{31} 及び R^{32} と同義である) であり、

Y は、 $-S-$ 、 $-O-$ 又は $-N(R^{36})-$ (ここで、 R^{36} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、カルボキシ基又はテトラゾリル基で置換されてもよい) である) であり、

- 10 n は 0 又は 1~4 の整数である) である) であるか、あるいは R^3 及び R^4 が隣接する窒素原子と一緒に becoming



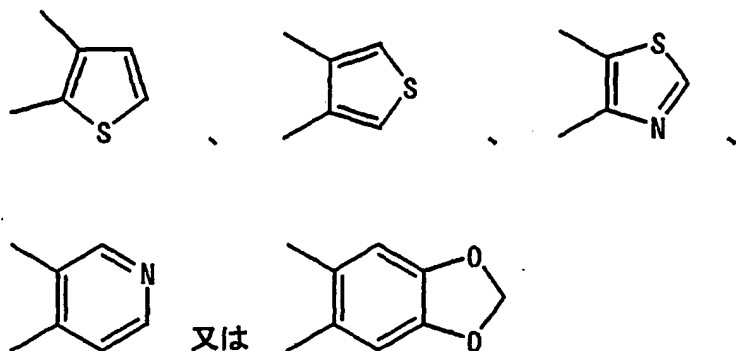
- (ここで、 R^{37} 及び R^{38} は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、ニトロ基、水酸基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、 C_{2-7} ハロアルキルカルボニルアミノ基又は $-O-CO-R^{42}$ (ここで、 R^{42} は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基又は C_{2-12} ジアルキルアミノ基である) であり；

- Z は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(R^{43})=CH-$ 、 $-C(R^{43'})=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO-CH_2-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-CO-CH_2-O-$ 、
 20 $-CH_2-CO-NH-$ 、 $-C(R^{43''})(R^{44})-N(R^{45})-$ (ここで、 R^4

- ³、 $R^{43'}$ 、 $R^{43''}$ 及び R^{44} は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は置換基を有していてもよいアリール基であり、 R^{45} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基（当該 C_{1-6} アルキル基はカルボキシ基又は C_{2-7} アルコキシカルボニル基で置換されてもよい）又は C_{2-7} アルコキシカルボニル基である）、
- 5 $-C(=U)-N(R^{48})-$ （ここで、 $=U$ は $=O$ 又は $=S$ であり、 R^{48} は R^{45} と同義である）又は $-(CH_2)_s-O-$ （式中、 s は 1~3 の整数であり、メチレン基はオキシ基で置換されていてもよい）であり（但し、各基は式 (i) の縮合環上の窒素原子と隣接する原子を左端に記載する）；

R^{49} は、水素原子、置換基を有していてもよいアリール基又はヘテロ環基であり；

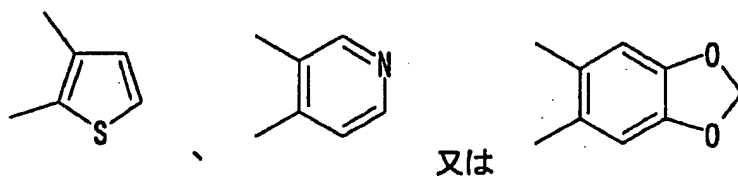
R^{40} 及び R^{41} は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又は C_{2-7} アルコキシカルボニル基であるか、あるいは R^{40} 及び R^{41} が隣接する炭素原子と一緒にあって、



- 15 を形成してもよく（ここで、結合位置は特に限定されない）；
- Q は $-(CH_2)_t-$ （式中、 t は 2 または 3 であり、メチレン基はオキシ基で置換されていてもよい）、 $-CO-NH-CH_2-$ 又は $-CH_2-NH-CO-$ であり；
- W は $-CO-$ 、 $-CS-$ 又は $-CH_2-$ であり；
- 20 V_1 は $-CO-$ 、 $-CS-$ 又は $-CH_2-$ であり；
- V_2 は $-O-$ 、 $-CH_2-$ 又は $-N(R^{46})-$ （ここで、 R^{46} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は置換基を有していてもよいアリール基である）であり；
- V_3 は $-CH(R^{47})-$ 又は $-N(R^{47'})-$ （ここで、 R^{47} および $R^{47'}$ は、

それぞれ水素原子、アラルキル基、ヘテロ環基又は置換基を有していてもよいアリール基である) である} を形成してもよい] で表される縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又はそれらの医薬上許容し得る塩。

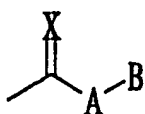
- [2] Yが、 $-S-$ 、 $-O-$ 又は $-N(R^{36})-$ (ここで、 R^{36} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基である) であり、
- Zが、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(R^{43})=CH-$ 、 $-C(R^{43'})=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-CO-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CO-NH-$ 、 $-C(R^{43''})(R^{44})-N(R^{45})-$ (ここで、 R^{43} 、 $R^{43'}$ 、 $R^{43''}$ 及び R^{44} は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は置換基を有していてもよいアリール基であり、 R^{45} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基 (当該 C_{1-6} アルキル基はカルボキシ基又は C_{2-7} アルコキシカルボニル基で置換されてもよい) 又は C_{2-7} アルコキシカルボニル基である)、 $-C(=U)-N(R^{48})-$ (ここで、 $=U$ は $=O$ 又は $=S$ であり、 R^{48} は R^{45} と同義である) 又は $-(CH_2)_s-O-$ (式中、 s は1~3の整数であり、メチレン基はオキソ基で置換されていてもよい) であり、
- R^{40} 及び R^{41} が、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又は C_{2-7} アルコキシカルボニル基であるか、あるいは R^{40} 及び R^{41} が隣接する炭素原子と一緒にあって、



- を形成してもよい、上記 [1] 記載の縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又はそれらの医薬上許容し得る塩。

[3] R^1 及び R^2 が、水素原子である上記 [1] または [2] 記載の縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又はそれらの医薬上許容し得る塩。

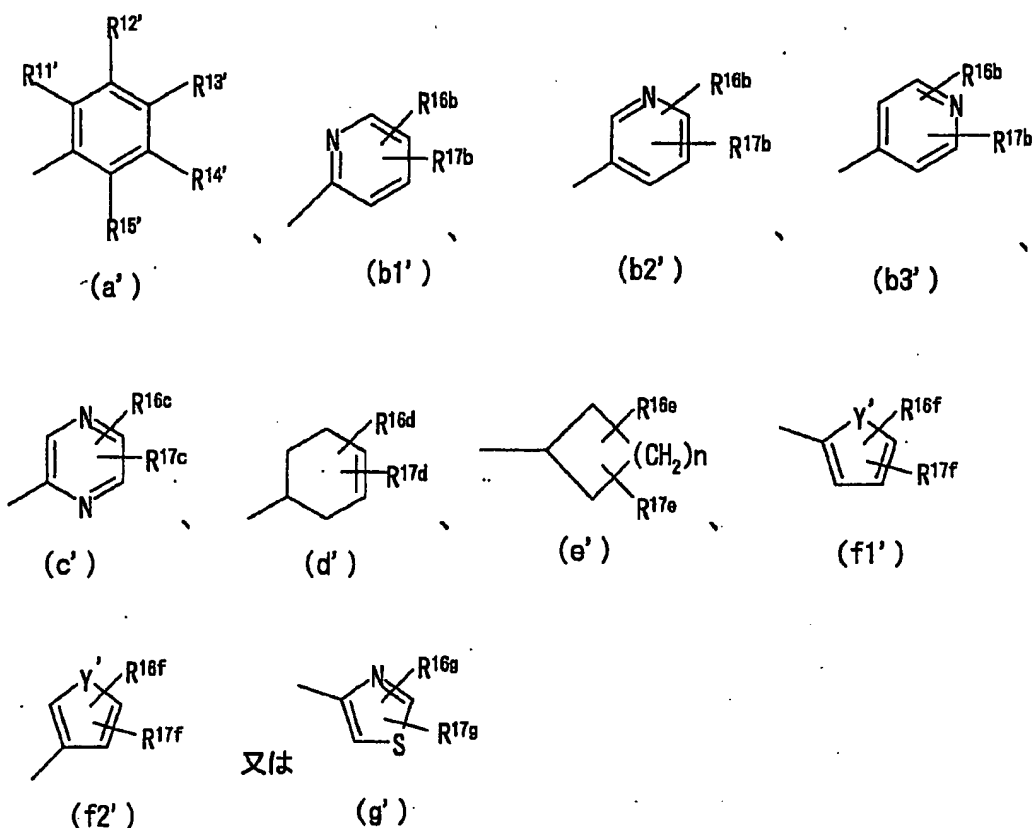
- [4] R^4 が、



{ここで、Xは上記[1]と同義であり；

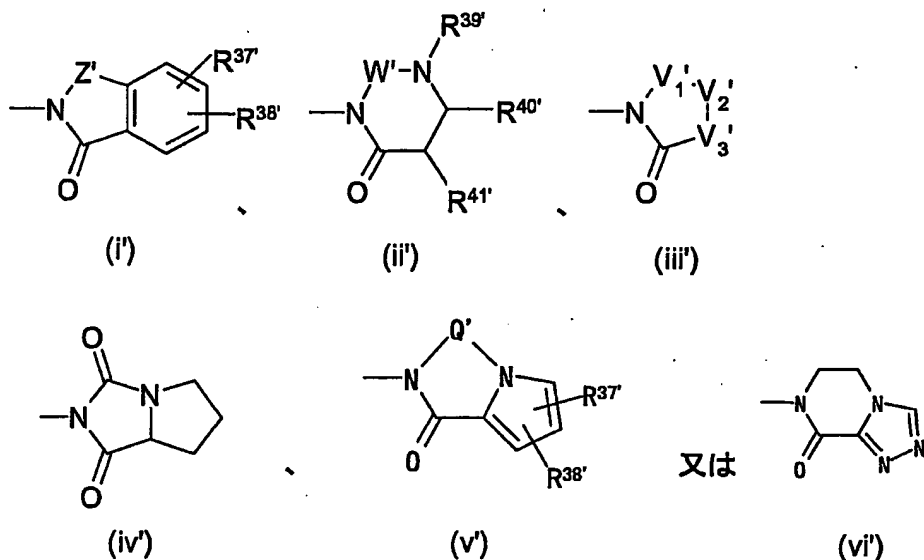
- Aは、 $-N(R^{8''})-$ （ここで、 $R^{8''}$ は水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は置換基を有していてもよいアリール基である）、 $-C(R^{9''})(R^{10''})-$ （ここで、
 5 $R^{9''}$ 及び $R^{10''}$ は同一又は異なって、独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基又は C_{2-7} アルコキシカルボニルアミノ基であるか、あるいは $R^{9''}$ 及び $R^{10''}$ が隣接する炭素原子と一緒になって、 C_{3-7} シクロアルキル基を形成してもよい）、 $-(CH_2)_m-NH-$ （ここで、 m は上記[1]と同義である）、 $-CO-$ 又は単結合であり；

- 10 Bは、



(ここで、 $R^{11'}$ 、 $R^{12'}$ 、 $R^{13'}$ 、 $R^{14'}$ 及び $R^{15'}$ は、同一又は異なって、独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ニ

- トロ基、水酸基、シアノ基、ハロアルキル基、アラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、アリールオキシ基、テトラゾリル基、トリアゾリル基、
 $(\text{CH}_2)_p - \text{CO} - \text{R}^{19}$ (ここで、 p および R^{19} は上記 [1] と同義である)、
 $-\text{O} - (\text{CH}_2)_r - \text{R}^{23}$ (ここで、 r および R^{23} は上記 [1] と同義である)、
 5 $-\text{O} - \text{CO} - \text{R}^{27}$ (ここで、 R^{27} は上記 [1] と同義である) 又は $-\text{N} (\text{R}^{28''}) (\text{R}^{29''})$ (ここで、 $\text{R}^{28''}$ 及び $\text{R}^{29''}$ は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、 $-(\text{CH}_2)_{p'} - \text{COO} - \text{R}^{30''}$ (ここで、 p' は p と同義であり、 $\text{R}^{30''}$ は水素原子又は C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、水酸基、トリフルオロメチル基又はカルボキシル基で置換されてもよい) である)、 $-\text{CON} (\text{R}^{31}) (\text{R}^{32})$ (ここで、 R^{31} 及び R^{32} は上記 [1] と同義である)、 $-\text{CO} - \text{R}^{33}$ (ここで、 R^{33} は上記 [1] と同義である) 又は $-\text{CO} - (\text{CH}_2)_{r'} - \text{R}^{34}$ (ここで、 r' および R^{34} は上記 [1] と同義である) である) であり、
 $\text{R}^{16b} \sim \text{R}^{16g}$ 及び $\text{R}^{17b} \sim \text{R}^{17g}$ は上記 [1] と同義であり、
 15 Y' は $-\text{S}-$ 又は $-\text{N} (\text{R}^{36}) -$ (ここで、 R^{36} は上記 [1] と同義である) であり、
 n は上記 [1] と同義である) である} であるか、あるいは
 R^3 及び R^4 が隣接する窒素原子と一緒にあって



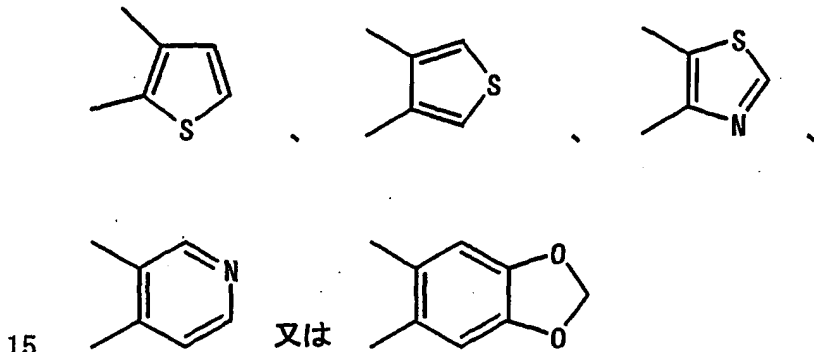
- 20 {ここで、 $\text{R}^{37'}$ 及び $\text{R}^{38'}$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、

C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、水酸基又は $-O-CO-R^{42}$ (ここで、 R^{42} は上記[1]と同義である)であり；

Z' は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(R^{43})=CH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO-CH_2-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-CO-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CO-NH-$ 、
5 $-C(R^{43''})(R^{44})-N(R^{45'})-$ (ここで、 R^{43} 、 $R^{43''}$ 及び R^{44} は上記[1]と同義であり、 $R^{45'}$ は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{2-7} アルコキシカルボニル基である)、 $-C(=U)-N(R^{48'})-$ (ここで、 $=U$ は $=O$ 又は $=S$ であり、 $R^{48'}$ は R^{48} と同義である) 又は $-(CH_2)_s-O-$ (式中、 s は1~3の整数であり、メチレン基はオキシ基で置換されていても
10 よい) であり；

$R^{39'}$ は、水素原子又は置換基を有していてもよいアリール基であり；

$R^{40'}$ 及び $R^{41'}$ は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{2-7} アルコキシカルボニル基であるか、或いは $R^{40'}$ 及び $R^{41'}$ が隣接する炭素原子と一緒にあって、



を形成してもよく；

Q' は $-(CH_2)_t-$ (式中、 t は2又は3であり、メチレン基はオキシ基で置換されていてもよい)、 $-CO-NH-CH_2-$ 又は $-CH_2-NH-CO-$ であり；

20 W' は $-CO-$ 又は $-CH_2-$ であり；

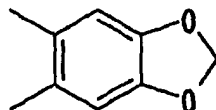
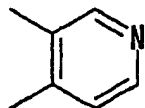
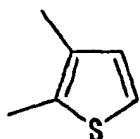
V_1' および V_2' はそれぞれ上記[1]の V_1 および V_2 と同義であり；

V_3' は $-CH(R^{47''})-$ 又は $-N(R^{47'''})-$ (ここで、 $R^{47''}$ 及び $R^{47'''}$ は、同一又は異なって、水素原子又は置換基を有していてもよいアリール基

である) である} を形成してもよい、上記 [3] 記載の縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又はそれらの医薬上許容し得る塩。

[5] Y' が、 $-S-$ 又は $-N(R^{36})-$ (ここで、 R^{36} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基である) であり、

- 5 Z' が、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(R^{43})=CH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-CO-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CO-NH-$ 、 $-C(R^{43'})$ (R^{44}) $-N(R^{45'})-$ (ここで、 R^{43} 、 $R^{43'}$ 及び R^{44} は上記 [1] と同義であり、 $R^{45'}$ は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{2-7} アルコキシカルボニル基である)、 $-C(=U)-N(R^{48'})-$ (ここで、 $=U$ は $=O$ 又は $=S$ であり、 $R^{48'}$ は R^{48} と同義である) 又は $-(CH_2)_s-O-$ (式中、 s は 1
- 10 ~ 3 の整数であり、メチレン基はオキシ基で置換されていてもよい) であり、 $R^{40'}$ 及び $R^{41'}$ が、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{2-7} アルコキシカルボニル基であるか、或いは $R^{40'}$ 及び $R^{41'}$ が隣接する炭素原子と一緒にあって、



又は

15

を形成してもよい、上記 [4] 記載の縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又はそれらの医薬上許容し得る塩。

[6] $-G_1-G_2-G_3-$ が、 $-S-C(R^5)=C(R^6)-$ である上記

- [1] 乃至 [5] のいずれかに記載の縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又は
- 20 はそれらの医薬上許容し得る塩。

[7] $-G_1-G_2-G_3-$ が、 $-C(R^5)=C(R^6)-S-$ である上記

[1] 乃至 [5] のいずれかに記載の縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又はそれらの医薬上許容し得る塩。

[8] $-G_1-G_2-G_3-$ が、 $-O-C(R^5)=C(R^6)-$ である上記

- [1] 乃至 [5] のいずれかに記載の縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又は
- 25 はそれらの医薬上許容し得る塩。

[9] $-G_1-G_2-G_3-$ が、 $-C(R^5)=C(R^6)-O-$ である上記

[1] 乃至 [5] のいずれかに記載の縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又はそれらの医薬上許容し得る塩。

- 5 [10] $-G_1-G_2-G_3-$ が、 $-N(R^7)-C(R^5)=C(R^6)-$ である
上記 [1] 乃至 [5] のいずれかに記載の縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又はそれらの医薬上許容し得る塩。

[11] $-G_1-G_2-G_3-$ が、 $-C(R^5)=C(R^6)-N(R^7)-$ である
上記 [1] 乃至 [5] のいずれかに記載の縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又はそれらの医薬上許容し得る塩。

- 10 [12] $-G_1-G_2-G_3-$ が、 $-N=C(R^5)-S-$ である上記 [1] 乃至
[5] のいずれかに記載の縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又はそれらの
医薬上許容し得る塩。

- [13] $-G_1-G_2-G_3-$ が、 $-S-C(R^5)=N-$ である上記 [1] 乃至
[5] のいずれかに記載の縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又はそれらの
15 医薬上許容し得る塩。

[14] 上記 [1] 乃至 [13] のいずれかに記載の縮合ピロール化合物、その
プロドラッグ又はそれらの医薬上許容し得る塩と医薬的に許容される担体とを含有してなる医薬組成物。

- 20 [15] 上記 [1] 乃至 [13] のいずれかに記載の縮合ピロール化合物、その
プロドラッグ又はそれらの医薬上許容し得る塩と医薬的に許容される担体とを含有してなるHLGPa阻害剤。

[16] 上記 [1] 乃至 [13] のいずれかに記載の縮合ピロール化合物、その
プロドラッグ又はそれらの医薬上許容し得る塩と医薬的に許容される担体とを含有してなる糖尿病治療薬。

- 25 [17] 高脂血症治療薬との併用のための上記 [14] 記載の医薬組成物。

[18] 高脂血症治療薬がスタチン系の薬剤である上記 [17] 記載の医薬組成物。

[19] スタチン系の薬剤が、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン及びセリバスタチンからなる群から選ばれる

上記〔18〕記載の医薬組成物。

〔20〕糖尿病治療薬との併用のための上記〔14〕記載の医薬組成物。

〔21〕糖尿病治療薬が、インスリン製剤、スルホニル尿素薬、インスリン分泌促進薬、スルホンアミド薬、ピグアナイド薬、 α グルコシターゼ阻害薬及びイン

5 スリン抵抗性改善薬からなる群より選ばれる上記〔20〕記載の医薬組成物。

〔22〕糖尿病治療薬が、インスリン、グリベンクラミド、トルブタミド、グリクロピラミド、アセトヘキサミド、グリメピリド、トラザミド、グリクラジド、ナテグリニド、グリブゾール、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミン、ボグリボース、アカルボースおよび塩酸ピオグリタゾンからなる群より選ばれる上記〔2

10 0〕記載の医薬組成物。

発明の詳細な説明

本明細書において使用する各置換基の定義は次の通りである。

「ハロゲン原子」とは、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子等である。

15 「 C_{1-6} アルキル基」とは、炭素数1～6個の直鎖又は分枝してもよいアルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基又はヘキシル基等であり、好ましくは炭素数1～4個の直鎖又は分枝してもよいアルキル基である。

20 R^{30} 及び $R^{30'}$ における「 C_{1-6} アルキル基」は、水酸基、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよいアリール基（下記「アリール基」と同義）、モルホリノ基又はカルボキシル基で置換されてもよく、その置換位置は置換可能であれば特に限定はない。また、置換基数にも特に限定はない。水酸基、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよいアリール基、モルホリノ基又はカルボキシル基で置換された C_{1-6} アルキル基としては、例えば、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、2,3-ジヒドロキシプロピル基；2-カルボキシプロピル基又は2,2-ジカルボキシプロピル基；2,2,2-トリフルオロエチル基；ベンジル基；モルホリノメチル基等が挙げられる。

R³⁶における「C₁₋₆アルキル基」は、カルボキシ基又はテトラゾリル基（後記と同義）で置換されてもよく、その置換位置は置換可能であれば特に限定はない。また、置換基数にも特に限定はない。

- R⁴⁵及びR^{45'}における「C₁₋₆アルキル基」は、カルボキシ基又はC₂₋₇アルコキシカルボニル基（後記と同義）で置換されてもよく、その置換位置は置換可能であれば特に限定はない。また、置換基数にも特に限定はない。

- 「C₁₋₆アルコキシ基」とは、炭素数1～6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を表し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基又はヘキシルオキシ基であり、好ましくは炭素数1～4個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、tert-ブトキシ基である。

- 「C₂₋₇アルコキシカルボニル基」とは、アルキル部が炭素数1～6個（好ましくは1～4個）であり、かつ直鎖又は分枝鎖である、アルコキシカルボニル基を表し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。

- 「C₂₋₇アルコキシカルボニルアミノ基」とは、アルキル部が炭素数1～6個（好ましくは1～4個）であり、かつ直鎖又は分枝鎖である、アルコキシカルボニルアミノ基を表し、例えば、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、ブトキシカルボニルアミノ基、イソブトキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基、ペンチルオキシカルボニルアミノ基、ヘキシルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

「C₃₋₁₃アルコキシカルボニルアルキル基」とは、両アルキル部（アルコキシ部およびアルキル部）が炭素数1～6個（好ましくは1～4個）であり、かつ直鎖又は分枝鎖である、アルコキシカルボニルアルキル基を表し、例えば、メトキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルメ

チル基、エトキシカルボニルエチル基、プロポキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基、ブトキシカルボニルメチル基、イソブトキシカルボニルメチル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基、ペンチルオキシカルボニルメチル基、ヘキシルオキシカルボニルメチル基等が挙げられる。

- 5 「C₂₋₇アルキルカルボニルオキシ基」とは、アルキル部が炭素数1~6個（好ましくは1~4個）であり、かつ直鎖又は分枝鎖である、アルキルカルボニルオキシ基を表し、例えば、メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、プロピルカルボニルオキシ基、イソプロピルカルボニルオキシ基、ブチルカルボニルオキシ基、イソブチルカルボニルオキシ基、tert-ブチルカルボニルオキシ基、ペンチルカルボニルオキシ基、ヘキシルカルボニルオキシ基等が
- 10 挙げられる。

- 「C₁₋₆ヒドロキシアルキル基」とは、炭素数1~6個（好ましくは1~4個）の直鎖又は分枝鎖アルキル基が1又は2個以上の水酸基で置換された基であり、水酸基の置換位置は特に限定はない。例えば、ヒドロキシメチル基；1-又は2-ヒドロキシエチル基；1-、2-又は3-ヒドロキシプロピル基；1-、2-、3-又は4-ヒドロキシブチル基；1-、2-、3-、4-又は5-ヒドロキシペンチル基；1-、2-、3-、4-、5-又は6-ヒドロキシヘキシル基；2-ヒドロキシ-2-メチルエチル基；1, 2-ジヒドロキシエチル基等である。
- 15

- 20 「ハロアルキル基」とは、炭素数1~6個（好ましくは1~4個）の直鎖又は分枝鎖アルキル基が1又は2個以上のハロゲン原子（上記と同義）で置換されたものであり、置換位置は特に限定されない。例えば、トリフルオロメチル基、1-又は2-クロロエチル基、1-又は2-ブロモエチル基、1-又は2-フルオロエチル基、1-、2-又は3-クロロプロピル基、1-、2-又は3-ブロモプロピル基、1-、2-又は3-フルオロプロピル基、1-、2-、3-又は4-クロロブチル基、1-、2-、3-又は4-ブロモブチル基、1-、2-、3-又は4-フルオロブチル基等である。
- 25

「C₁₋₆アルキルアミノ基」とは、炭素数1~6個（好ましくは1~4個）の直鎖又は分枝鎖アルキル基で一置換されたアミノ基であり、例えば、メチルアミ

ノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基又はヘキシルアミノ基等である。

「 C_{2-12} ジアルキルアミノ基」とは、炭素数1～6個（好ましくは1～4個）の直鎖又は分枝鎖アルキル基で二置換されたアミノ基であり、アルキル部は
5 同一でも異なっているもよい。例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基等である。

「 C_{3-7} シクロアルキル基」とは炭素数3～7個（好ましくは3～6個）のシクロアルキル基を意味し、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基又はシクロヘプチル基などである。好ましくは
10 炭素数3～6個のシクロアルキル基であり、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などである。

「アシル基」とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピパロイル基等のアルキルカルボニル基（アルキル部の好ましい炭素数は1～6個、より好ま
15 しくは1～4個であり、直鎖又は分枝鎖である）；ベンゾイル基、ナフトイル基等のアリールカルボニル基（アリール部の好ましい炭素数は6～12個、より好ましくは6～10個であり、下記「アリール基」と同義である）等である。

「アリール基」は、好ましい炭素数が6～12個、より好ましくは6～10個であり、例えば、フェニル基、ナフチル基等である。該アリール基は、フェニル
20 基、ハロアルキル基（上記「 C_{1-6} ハロアルキル基」と同様なものが挙げられる）、ハロゲン原子（上記と同義）、 C_{1-6} アルキル基（上記と同義）、 C_{1-6} アルコキシ基（上記と同義）、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基（上記と同義）、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基（上記と同義）及びジ C_{1-6} アルキルアミノ基（上記「 C_{2-12} ジアルキルアミノ基」と同義）から選ばれる1～6個の同一又は異なった置換基を有していてもよく、また、置換基の位置は任意であって、特に制限されるものではない。尚、上記置換基中のフェニル基はさらに上記置換基群（但し、フェニル基を除く）から選ばれる1～6個の同一又は異なった置換基によってその置換可能な位置で置換されてもよい。

「アリアルオキシ基」は、好ましくは炭素数が6～12個、より好ましくは6～10個であり、例えば、フェノキシ基、ナフチルオキシ基等である。該アリアルオキシ基におけるアリアル基は、フェニル基、ハロアルキル基（上記「C₁₋₆ハロアルキル基」と同様なものが挙げられる）、ハロゲン原子（上記と同義）、C₁₋₆アルキル基（上記と同義）、C₁₋₆アルコキシ基（上記と同義）、C₂₋₇アルコキシカルボニル基（上記と同義）、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基（上記と同義）及びジC₁₋₆アルキルアミノ基（上記「C₂₋₁₂ジアルキルアミノ基」と同義）から選ばれる1～6個の同一又は異なった置換基で置換されてもよい。また、その置換位置は置換可能であれば特に限定はない。尚、上記置換基中のフェニル基はさらに上記置換基群（但し、フェニル基を除く）から選ばれる1～6個の同一又は異なった置換基で置換されてもよい。また、その置換位置は置換可能であれば特に限定はない。

「アラルキル基」とは、アリアル部がフェニル基であり、かつアルキル部の好ましい炭素数が1～6個（より好ましくは1～4個）の直鎖又は分枝鎖のアルキル基である、アリアルアルキル基であって、例えば、ベンジル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基又はフェニルヘキシル基等である。また該フェニル基は、ハロアルキル基（上記「C₁₋₆ハロアルキル基」と同様なものが挙げられる）、ハロゲン原子（上記と同義）、C₁₋₆アルキル基（上記と同義）、C₁₋₆アルコキシ基（上記と同義）、C₂₋₇アルコキシカルボニル基（上記と同義）、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基（上記と同義）及びジC₁₋₆アルキルアミノ基（上記「C₂₋₁₂ジアルキルアミノ基」と同義）から選ばれる1～6個の同一又は異なった置換基で置換されてもよい。また、その置換位置は置換可能であれば特に限定はない。

「アラルキルオキシ基」とは、アリアル部がフェニル基であり、かつアルコキル部の炭素数が好ましくは1～6個（より好ましくは1～4個）の直鎖又は分枝鎖のアルコキシ基である、アリアルアルコキシ基であって、例えば、ベンジルオキシ基、フェニルプロポキシ基、フェニルブトキシ基又はフェニルヘキシルオキシ基等である。また、該フェニル基は、ハロアルキル基（上記「C₁₋₆ハロアルキル基」と同様なものが挙げられる）、ハロゲン原子（上記と同義）、C₁₋₆アル

キル基（上記と同義）、 C_{1-6} アルコキシ基（上記と同義）、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基（上記と同義）、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基（上記と同義）及びジ C_{1-6} アルキルアミノ基（上記「 C_{2-12} ジアルキルアミノ基」と同義）から選ばれる1～6個の同一又は異なる置換基で置換されてもよい。また、その置換位置は置換可能であれば特に限定はない。

「アシルアミノ基」とは、炭素数が好ましくは2～13個、より好ましくは2～11個であり、例えば、炭素数2～7個であるアルキルカルボニルアミノ（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、ピパロイルアミノなど）などが挙げられる。

「 C_{2-7} ハロアルキルカルボニルアミノ基」とは、ハロアルキル部が上記「 C_{1-6} ハロアルキル基」と同義である、好ましい炭素数が2～5個であるハロアルキルカルボニルアミノ基である。

「ヘテロ環基」とは、1個以上、好ましくは1～3個の、窒素原子、硫黄原子、酸素原子などのヘテロ原子を有するヘテロ環基であり、好ましくは4～7員環、より好ましくは5～6員環である。具体的には、チエニル、フリル、イミダゾリル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、チオキサゾリル、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼピニル、オキセピニル等が挙げられる。

トリアゾリル基としては、1, 2, 3-体および1, 2, 4-体ともに包含される。

テトラゾリル基としては、例えば、1-テトラゾリル基および5-テトラゾリル基が挙げられる。

チアゾリル基、トリアゾリル基およびテトラゾリル基の結合手の位置は、可能である位置であれば特に限定はない。

R^5 および R^6 におけるチアゾリル基は、 C_{1-6} アルキル基又はアミノ基で置換されてもよく、置換基の数、置換位置は特に限定されない。

「 $-(CH_2)_s-O-$ (式中、 s は 1~3 の整数であり、メチレン基はオキソ基で置換されていてもよい)」で表わされる基としては、例えば、 $-CH_2-O-$ 、 $-CO-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CO-O-$ 、 $-(CH_2)_3-O-$ などが挙げられる。オキソ基の数および位置は特に限定されない。

- 5 「 $-(CH_2)_t-$ (式中、 t は 2 または 3 であり、メチレン基はオキソ基で置換されていてもよい)」で表わされる基としては、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CO-CH_2-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-CO-CO-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CO-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2-CO-$ などが挙げられる。オキソ基の数および位置は特に限定されない。
- 10 「医薬上許容し得る塩」としては、例えば、無機塩基との塩 [例えば、アルカリ金属塩 (例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩 (例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩など)、アンモニウム塩など]；塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩又は硝酸塩等の各種無機酸付加塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、
- 15 酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩又はアスコルビン酸塩等の各種有機酸付加塩；アスパラギン酸塩又はグルタミン酸塩等の各種アミノ酸との塩などが挙げられ、塩酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ナトリウム塩が好ましく、特に好ましくは p-トルエンスルホン酸塩、ナトリウム塩である。また、場合によっては含水物、水和物あるいは溶媒和物であってもよい。
- 20

ここで、本発明化合物 (1) は、場合によっては水和物又は溶媒和物であってもよく、またそのプロドラッグ及び代謝物も包含する。

- 本発明における「プロドラッグ」とは、本発明化合物 (1) の誘導体であって、
- 25 化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、加水分解や加溶媒分解によって、又は生理的条件下で分解することによって、医薬活性を示す本発明化合物 (1) を提供するものであり、特に限定はない。例えば、(1) 化合物の水酸基に対して、 $-CO-$ アルキル、 $-CO_2-$ アルキル、 $-CONH-$ アルキル、 $-CO-$ アルケニル、 $-CO_2-$ アルケニル、 $-CONH-$ アルケニル、 $-CO-$ アリール、

5 $-\text{CO}_2$ -アリール、 $-\text{CONH}$ -アリール、 $-\text{CO}$ -複素環、 $-\text{CO}_2$ -複素環、 $-\text{CONH}$ -複素環（該アルキル、アルケニル、アリール、複素環は、ハロゲン原子、アルキル基、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、アミノ基、アミノ酸残基、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OPO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 等で置換されてもよい。）、 $-\text{CO}$ -ポリエチレングリコール残基、 $-\text{CO}_2$ -ポリエチレングリコール残基、 $-\text{CO}$ -ポリエチレングリコールモノアルキルエーテル残基、 $-\text{CO}_2$ -ポリエチレングリコールモノアルキルエーテル残基又は $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 等が置換したものや、

10 (2) 化合物のアミノ基に対して、 $-\text{CO}$ -アルキル、 $-\text{CO}_2$ -アルキル、 $-\text{CO}$ -アルケニル、 $-\text{CO}_2$ -アルケニル、 $-\text{CO}_2$ -アリール、 $-\text{CO}$ -アリール、 $-\text{CO}$ -複素環、 $-\text{CO}_2$ -複素環（該アルキル、アルケニル、アリール、複素環は、ハロゲン原子、アルキル基、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、アミノ基、アミノ酸残基、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OPO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 等で置換されてもよい。）、 $-\text{CO}$ -ポリエチレングリコール残基、 $-\text{CO}_2$ -
15 ポリエチレングリコール残基、 $-\text{CO}$ -ポリエチレングリコールモノアルキルエーテル残基、 $-\text{CO}_2$ -ポリエチレングリコールモノアルキルエーテル残基又は $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 等が置換したもの、あるいは

(3) 化合物のカルボキシ基に対して、アルコキシ基、アリールオキシ基（該アルコキシ基およびアリールオキシ基は、ハロゲン原子、アルキル基、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、アミノ基、アミノ酸残基、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OPO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 等で置換されてもよい。）、ポリエチレングリコール残基又はポリエチレングリコールモノアルキルエーテル残基等が置換したものなどが挙げられる。

25 本発明化合物(1)は、医薬として有用であり、例えばHLGPa阻害剤、糖尿病治療薬として有用である。

本発明を糖尿病の治療薬として用いる場合、全身的或いは局所的に、経口若しくは非経口で投与される。投与量は年齢、体重、症状、治療効果等により異なるが、通常成人一人当たり、1回に10mg～1gの範囲で、1日1回～数回が投与される。

本発明化合物（１）は、経口投与のための組成物（例えば、固体組成物及び液体組成物など）、若しくは非経口投与のための注射剤等の製剤とするために適当な希釈剤、分散剤、吸着剤、溶解剤等を混合することができる。

- 5 本発明の医薬組成物、H L G P a 阻害剤、糖尿病治療薬などに配合される「医薬的に許容される担体」としては、医薬として許容され得る担体であれば特に限定はなく、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤等が挙げられる。

また、本発明化合物（１）はヒトは勿論のこと、ヒト以外の動物、例えば哺乳動物の糖尿病の治療及び予防にも用いることができる。

- 10 本発明化合物（１）は、通常医薬で行われている一般的な方法で、１剤又は複数の他の薬剤と併用することができる。本発明化合物（１）と併用可能な薬剤は種々あるが、特に高脂血症治療薬、糖尿病治療薬が好ましい。

- 併用可能な高脂血症治療薬としては、スタチン系のものが挙げられ、具体的には、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチンなどが挙げられる。
- 15

- 同様に、併用可能な糖尿病治療薬としては、インスリン製剤、スルホニル尿素薬、インスリン分泌促進薬、スルホンアミド薬、ビグアナイド薬、 α グルコシターゼ阻害薬、インスリン抵抗性改善薬などが挙げられ、各治療薬の具体例は以下の通りである。例えば、インスリン製剤としてはインスリンなど、スルホニル尿素薬としては、グリベンクラミド、トルブタミド、グリクロピラミド、アセトヘキサミド、グリメピリド、トラザミド、グリクラジド、ナテグリニドなど、スルホンアミド薬としてはグリブゾールなど、ビグアナイド薬としては、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミンなど、 α グルコシターゼ阻害薬としては、ボグリボース、アカルボースなど、インスリン抵抗性改善薬としては、塩酸ピオグリタゾンなどが挙げられる。
- 20
- 25

また、本発明者らはこれまで糖尿病治療薬と併用されていなかったH L G P a 阻害薬を併用することにより、各薬剤単独の場合に比べて糖尿病の治療および予防効果を相乗的に発揮することができることを見出した。すなわち、本発明化合物（１）を糖尿病治療薬と併用することは効果の面で有用である。

次に、化合物（１）で表わされる縮合ピロール化合物の製造方法の一例を説明するが、本発明の製造方法はこれに限定されるものではない。

また、後述の反応を行う際に、当該部位以外の官能基については必要に応じてあらかじめ保護しておき、適当な段階においてこれを脱保護してもよい。

5 各工程で使用する溶媒の使用量は、反応混合物を攪拌できれば特に限定はない。

また、各工程で使用する試薬は、目的とする反応を阻害しない限り、その水和物や塩などを用いることもできる。

更に、各工程において、反応は通常行われる方法で行えばよく、単離精製は結晶化、再結晶化、カラムクロマトグラフィー、分取HPLC等の慣用される方法を適宜選択し、又は組み合わせて行えばよい。

製造方法 1

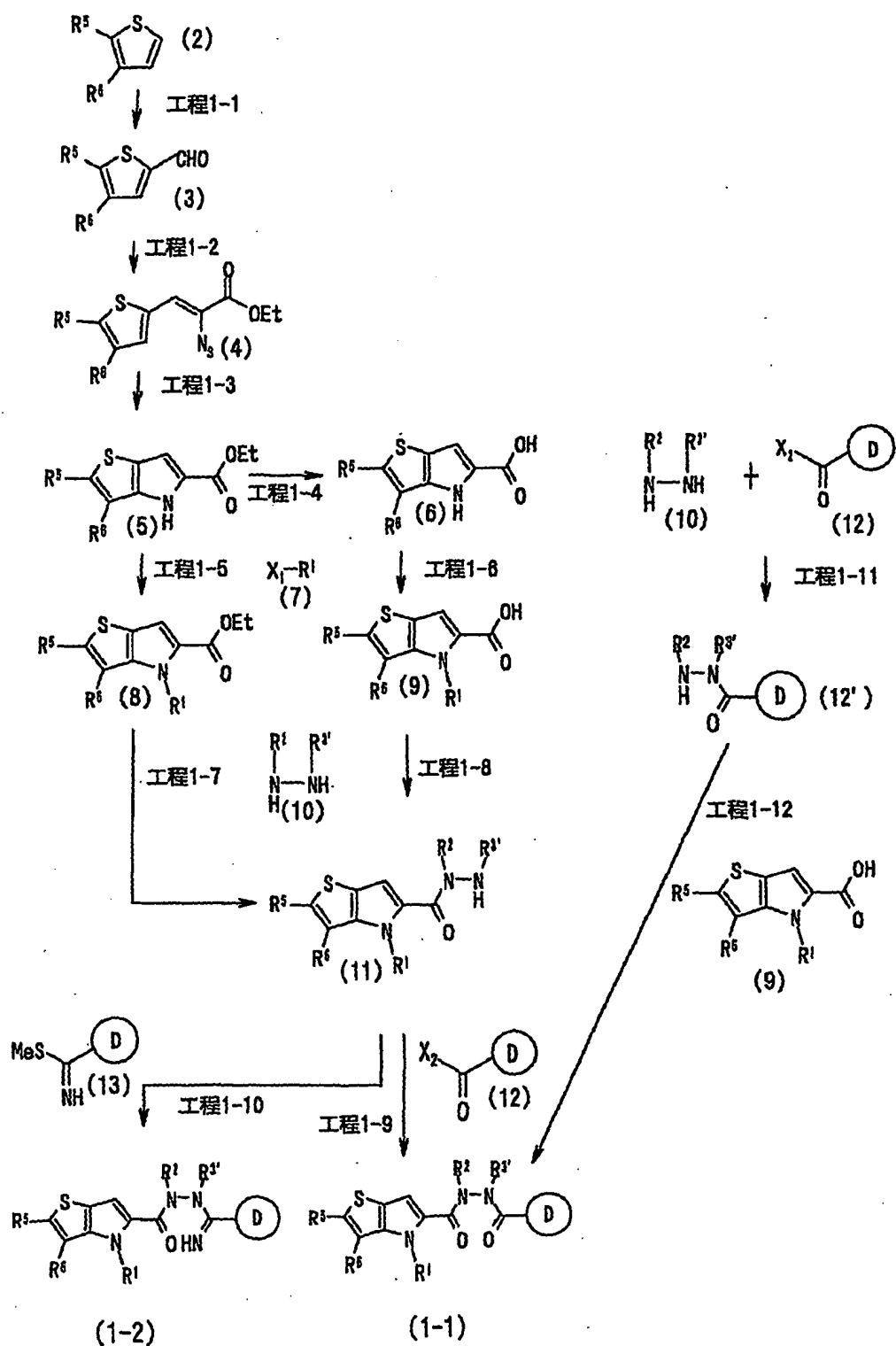
一般式（１）中、

$-G_1-G_2-G_3-$ が、 $-S-C(R^5)=C(R^6)-$ 、かつ

R^4 が $-C(=O)-$ 環D又は $-C(=NH)-$ 環D（式中、環Dは式（a）～

15 （g）で表される基から選ばれる基である）である化合物の製造方法について以下に例示する。

製造方法 1



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 及び R^6 は前記と同義であり、 $R^{3'}$ は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又はアラルキル基（該アラルキル基は、ハロゲン原子で置換されてもよい）であり、 X_1 はハロゲン原子であり、 X_2 はハロゲン原子又は水酸基であり、環Dは式（a）～（g）で表される基から選ばれる基である。）

5 工程1-1

一般式（2）で表される化合物を溶媒中、塩基の存在下、N，N-ジメチルホルムアミド（DMF）と反応させることにより、一般式（3）で表される化合物を得ることができる。

10 反応に用いる塩基としては、例えば、n-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等が挙げられ、ヘキサン溶液として用いるのが取り扱いやすく好ましい。特に好ましくはn-ブチルリチウム（ヘキサン溶液）である。

15 反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン、1，2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、THFである。

反応温度は通常 -100°C ～ 50°C で、好ましくは -80°C ～室温である。

反応時間は通常0.1時間～10時間で、好ましくは0.5時間～5時間で、より好ましくは1時間～2時間である。

20 工程1-2

一般式（3）で表される化合物を溶媒中、塩基の存在下、アジド酢酸エチルと反応させることにより、一般式（4）で表される化合物を得ることができる。

25 反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、1，2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、エタノールである。

反応に用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウ

tert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド等のアルカリ金属アミド等が挙げられ、好ましくはナトリウムエトキシドである。

反応温度は通常 -20°C ～ 50°C で、好ましくは 0°C ～室温である。

- 5 反応時間は通常1時間～24時間で、好ましくは2時間～12時間である。

工程1-3

5員環閉環反応である。一般式(4)で表される化合物を溶媒中で反応させることにより、一般式(5)で表される化合物を得ることができる。

- 10 反応に用いる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、キシレンである。

反応温度は通常 -10°C ～ 200°C で、好ましくは室温～ 150°C である。

反応時間は通常10分以上、好ましくは30分～24時間で、より好ましくは30分～2時間である。

- 15 工程1-4

一般式(5)で表される化合物を溶媒中、塩基の存在下、加水分解することにより、一般式(6)で表される化合物を得ることができる。

- 20 反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒；アセトン、DMF、ジメチルスルホキシド、水等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、メタノールである。

反応に用いる塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物等が挙げられ、好ましくは水酸化ナトリウムである。

反応温度は通常 -30°C ～ 100°C で、好ましくは 0°C ～ 50°C である。

反応時間は通常0.1時間～48時間で、好ましくは0.5時間～12時間である。

工程1-5

一般式(5)で表される化合物を溶媒中、塩基の存在下、一般式(7)で表される化合物と反応させることにより、一般式(8)で表される化合物を得ることができる。

反応に用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム等のアルキルリチウム；リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド等のアルカリ金属アミド；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のカルボン酸アルカリ金属塩；リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属塩；トリエチルアミン、ピリジン、*N*-メチルモルホリン等の有機塩基等が挙げられ、好ましくは水素化ナトリウムである。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*tert*-ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、DMF、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、DMFである。

反応温度は通常-50℃～50℃で、好ましくは-20℃～室温である。

反応時間は通常0.1時間～10時間で、好ましくは0.5時間～5時間で、より好ましくは1時間～2時間である。

工程1-6

工程 1-5 と同様にして、一般式 (6) で表される化合物と一般式 (7) で表される化合物を反応させることにより、一般式 (9) で表される化合物を得ることができる。

工程 1-7

- 5 一般式 (8) で表される化合物を溶媒中、一般式 (10) で表される化合物と反応させることにより、一般式 (11) で表される化合物を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩
10 化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、DMF、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、エタノールである。

- 15 反応温度は通常 -20℃～100℃で、好ましくは室温～50℃である。

反応時間は通常 0.1 時間～24 時間で、好ましくは 0.5 時間～2 時間である。

工程 1-8

- 20 一般式 (9) で表される化合物を溶媒中、縮合剤の存在下、一般式 (10) で表される化合物と反応させることにより、一般式 (11) で表される化合物を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩
25 化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；イソプロピルアルコール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、DMF、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、DMF である。

反応に用いる縮合剤としては、通常のペプチド縮合法（例えば、酸クロリド法、混合酸無水物法、カルボジイミド型試薬を用いる方法等）で用いる縮合剤であればよく、その中でも、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物（HOBt・H₂O）と1-（3-（ジメチルアミノ）プロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（EDC）との組み合わせが好ましい。

反応温度は通常-20℃～50℃で、好ましくは0℃～室温である。

反応時間は通常1時間～48時間で、好ましくは2時間～24時間である。

工程1-9

一般式（11）で表される化合物を溶媒中、縮合剤を用いて、一般式（12）で表される化合物と反応させることにより、目的化合物の一つである一般式（1-1）で表される化合物を得ることができる。尚、本反応をスムーズに進行させるためには、塩基を用いることができる。例えば、一般式（12）において、X₂が水酸基である場合には縮合剤を用いるが、反応をスムーズに進行させるために塩基を用いてもよい。また、X₂がハロゲン原子である場合には縮合剤を用いずとも、塩基を用いることで反応をスムーズに進行させることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；イソプロピルアルコール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、DMF、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、DMF、THFである。

反応に用いる縮合剤としては、通常のペプチド縮合法（例えば、酸クロリド法、混合酸無水物法、カルボジイミド型試薬を用いる方法等）で用いる縮合剤であればよく、その中でも、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物と1-（3-（ジメチルアミノ）プロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩との組み合わせが好ましい。

反応に用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリ

ン等の有機塩基；炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等が挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。

反応温度は通常 -10°C ～ 60°C で、好ましくは 0°C ～室温である。

反応時間は通常10分以上、好ましくは1時間～48時間で、より好ましくは
5 3時間～24時間で、さらに好ましくは3時間～15時間である。

工程1-10

一般式(11)で表される化合物を溶媒中、一般式(13)で表される化合物
又はそれと同等な試薬(例えば、メチルベンズイミデート塩酸塩等)と反応させる
ことにより、目的化合物の一つである一般式(1-2)で表される化合物を得
10 ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、
1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、
ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩
化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、
15 イソプロピルアルコール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸エ
チル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、DMF、ジメチ
ルスルホキシド等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することがで
きる。本反応における好ましい溶媒は、メタノールである。

反応温度は通常 -30°C ～ 50°C で、好ましくは 0°C ～室温である。

20 反応時間は通常0.5時間～4.8時間で、好ましくは1時間～12時間である。

工程1-11

一般式(10)で表される化合物を溶媒中、縮合剤を用いて、一般式(12)
で表される化合物と縮合反応させることにより、一般式(12')で表される化
合物を得ることができる。

25 反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、
1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、
ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩
化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；イソプロピルアルコール、
tert-ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブ

チル等のエステル系溶媒；アセトン、DMF、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、DMFである。

- 5 反応に用いる縮合剤としては、通常のパепチド縮合法（例えば、酸クロリド法、混合酸無水物法、カルボジイミド型試薬を用いる方法等）で用いる縮合剤であればよく、その中でも、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物と1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩との組み合わせが好ましい。

反応温度は通常-30℃～50℃で、好ましくは-20℃～室温である。

- 10 反応時間は通常1時間～48時間で、好ましくは2時間～6時間である。

工程1-12

一般式(12')で表される化合物を溶媒中、縮合剤を用いて、一般式(9)で表される化合物と縮合反応させることにより、目的化合物の一つである一般式(1-1)で表される化合物を得ることができる。

- 15 反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；イソプロピルアルコール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、DMF、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、DMFである。
- 20

- 25 反応に用いる縮合剤としては、通常のパепチド縮合法（例えば、酸クロリド法、混合酸無水物法、カルボジイミド型試薬を用いる方法等）で用いる縮合剤であればよく、その中でも、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物と1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩との組み合わせが好ましい。

反応温度は通常-30℃～50℃で、好ましくは-20℃～室温である。

反応時間は通常1時間～48時間で、好ましくは1時間～24時間である。

製造方法 2

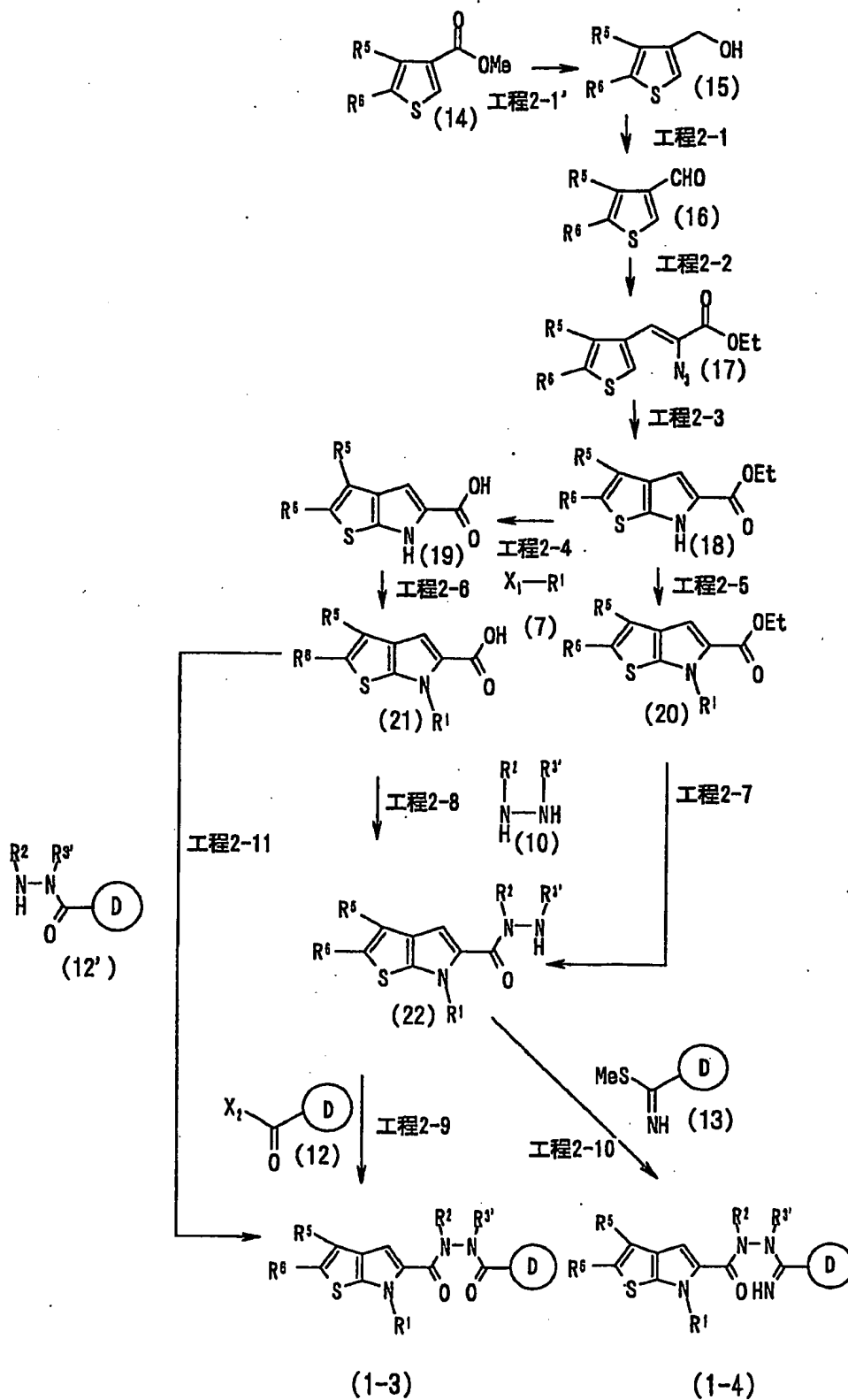
一般式 (1) 中、

$-G_1-G_2-G_3-$ が、 $-C(R^5)=C(R^6)-S-$ 、かつ

R^4 が $-C(=O)-$ 環D又は $-C(=NH)-$ 環D (式中、環Dは式 (a) ~

- 5 (g) で表される基から選ばれる基である) である化合物の製造方法について以下に例示する。

製造方法2



(式中、各記号の定義は前記と同義である。)

工程 2-1'

一般的な還元反応である。一般式 (14) で表される化合物を溶媒中、還元剤を用いて反応させることにより、一般式 (15) で表される化合物を得ることができる。

反応に用いる還元剤としては、例えば、リチウムアルミニウムヒドライド、水素化ホウ素ナトリウム、ジイソブチル水素化アルミニウム等が挙げられ、好ましくはリチウムアルミニウムヒドライドである。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒等が挙げられる。本反応における好ましい溶媒は、THFである。

反応温度は通常 -20°C ~ 50°C で、好ましくは -10°C ~ 室温である。

反応時間は通常 1 時間 ~ 12 時間で、好ましくは 2 時間 ~ 8 時間である。

工程 2-1

通常、酸化反応である。一般式 (15) で表される化合物を溶媒中、酸化剤を用いて反応させることにより、一般式 (16) で表される化合物を得ることができる。

反応に用いる酸化剤としては、例えば、二酸化マンガン、ピリジニウムクロロクロメート等が挙げられ、好ましくは二酸化マンガンである。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、クロロホルムである。

反応温度は通常 -20°C ~ 100°C で、好ましくは 0°C ~ 60°C である。

反応時間は通常 1 時間 ~ 10 時間で、好ましくは 1 時間 ~ 5 時間である。

工程 2-2

製造方法 1 の工程 1-2 と同様にして、一般式 (16) で表される化合物から、

一般式 (17) で表される化合物を得ることができる。

工程 2-3

製造方法 1 の工程 1-3 と同様にして、一般式 (17) で表される化合物から、一般式 (18) で表される化合物を得ることができる。

5 工程 2-4

製造方法 1 の工程 1-4 と同様にして、一般式 (18) で表される化合物から、一般式 (19) で表される化合物を得ることができる。

工程 2-5

- 10 製造方法 1 の工程 1-5 と同様にして、一般式 (18) で表される化合物と一般式 (7) で表される化合物を反応させることにより、一般式 (20) で表される化合物を得ることができる。

工程 2-6

- 15 製造方法 1 の工程 1-6 と同様にして、一般式 (19) で表される化合物と一般式 (7) で表される化合物を反応させることにより、一般式 (21) で表される化合物を得ることができる。

工程 2-7

製造方法 1 の工程 1-7 と同様にして、一般式 (20) で表される化合物と一般式 (10) で表される化合物を反応させることにより、一般式 (22) で表される化合物を得ることができる。

20 工程 2-8

製造方法 1 の工程 1-8 と同様にして、一般式 (21) で表される化合物と一般式 (10) で表される化合物と反応させることにより、一般式 (22) で表される化合物を得ることができる。

工程 2-9

- 25 製造方法 1 の工程 1-9 と同様にして、一般式 (22) で表される化合物と一般式 (12) で表される化合物と反応させることにより、目的化合物の一つである一般式 (1-3) で表される化合物を得ることができる。

工程 2-10

製造方法 1 の工程 1-10 と同様にして、一般式 (22) で表される化合物を

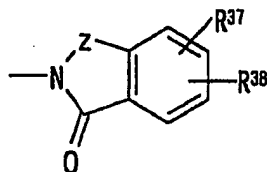
一般式(13)で表される化合物又はそれと同等な試薬(例えば、メチルベンズイミデート塩酸塩等)と反応させることにより、目的化合物の一つである一般式(1-4)で表される化合物を得ることができる。

工程2-11

- 5 製造方法1の工程1-12と同様にして、一般式(12')で表される化合物を一般式(21)で表される化合物と反応させることにより、目的化合物の一つである一般式(1-3)で表される化合物を得ることができる。

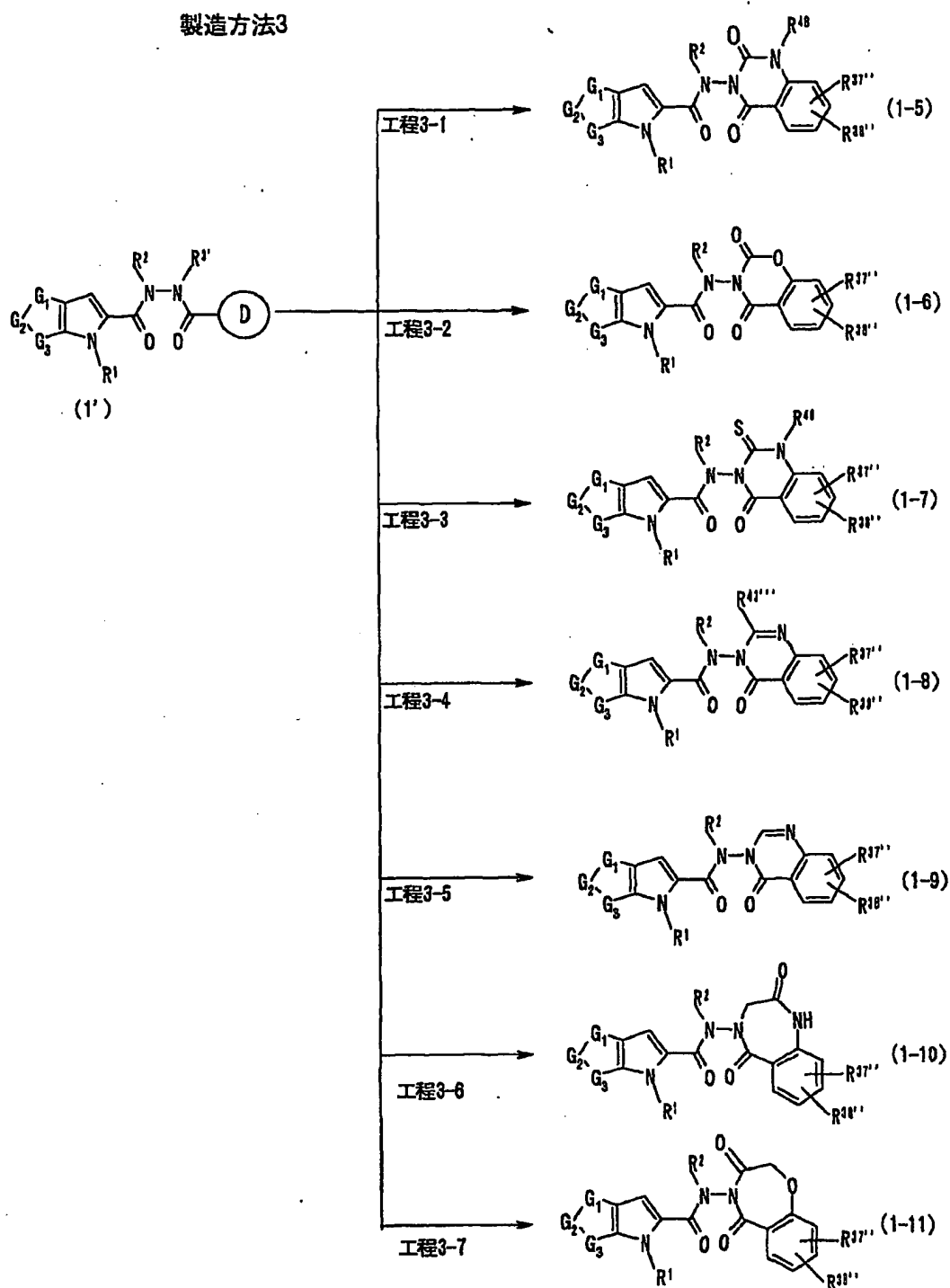
製造方法3

- 一般式(1)で表される化合物が、 R^3 及び R^4 が隣接する窒素原子と一緒に
10 なって、



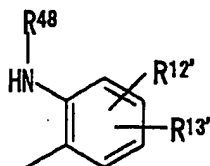
(式中、Z、 R^{37} 及び R^{38} は前記と同じである)を形成する場合の一例について以下に例示する。

製造方法3



(式中、 R^1 、 R^2 、 $R^{3'}$ 、 G_1 、 G_2 、 G_3 、 R^{48} は及び環 D は前記と同じであり、 $R^{37''}$ 及び $R^{38''}$ は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又は水酸基であり、 $R^{43'''}$ は C_{1-6} アルキル基である)。

工程 1-9、1-10、2-9又は2-10で得られた一般式(1') (ここで、一般式(1')は一般式(1-1)、(1-2)、(1-3)又は(1-4)と同じである)で表される化合物のうち、環Dが



- 5 (ここで、 $R^{12'}$ 及び $R^{13'}$ は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又は水酸基であり($R^{12'}$ 及び $R^{13'}$ は、 $R^{37''}$ 及び $R^{38''}$ と同義である)、 R^{48} は R^{45} と同義である)

で表される化合物を溶媒中、ホスゲン等価体(例えば、カルボジイミダゾール、ジホスゲン、トリホスゲン等、好ましくはトリホスゲン)を用いて反応を行うことにより、目的化合物の一つである一般式(1-5)で表される化合物を得ることができる。試薬としては、上記ホスゲン等価体以外に、クロロ炭酸エチル等を用いることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、DMF、ジメチルスルホキシド、水等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、DMF、THFと水との混合液である。

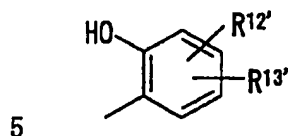
また本反応は塩基の使用が好ましい。使用できる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基；トリエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等の有機塩基であり、好ましくは炭酸水素ナトリウムである。

反応温度は通常-10℃～60℃で、好ましくは0℃～室温である。

反応時間は通常1時間以上で、好ましくは1時間～24時間で、より好ましくは3時間～24時間で、好ましくは6時間～12時間である。

工程3-2

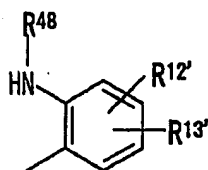
一般式(1')で表される化合物のうち、環Dが



(ここで、 $R^{12'}$ 及び $R^{13'}$ は前記と同義である) で表される化合物を、工程3-1と同様な反応に付すことにより、目的化合物の一つである一般式(1-6)で表される化合物を得ることができる。

工程3-3

10 一般式(1')で表される化合物のうち、環Dが



(ここで、 $R^{12'}$ 、 $R^{13'}$ 及び R^{48} は前記と同じである) で表される化合物を溶媒中、チオカルボニル化合物と反応させることにより、目的化合物の一つである一般式(1-7)で表される化合物を得ることができる。

15 反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、DMF、ジメチルスルホキシド、水等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、THFである。

20

反応に用いるチオカルボニル化合物としては、例えば、チオカルボニルジイミダゾール、二硫化炭素、チオホスゲン等であり、好ましくはチオカルボニルジイ

ミダゾールである。

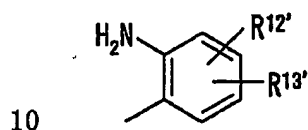
- また本反応においては、塩基の使用が望まれることもある。使用される塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基；トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン等の有機塩基である。

反応温度は通常-10℃～60℃で、好ましくは0℃～室温である。

反応時間は通常1時間～12時間で、好ましくは2時間～6時間である。

工程3-4

一般式(1')で表される化合物のうち、環Dが



(ここで、 $R^{12'}$ 及び $R^{13'}$ は前記と同じである) で表される化合物を溶媒中、酸の存在下、オルト酢酸エステル、又はギ酸若しくはその誘導体と反応させることにより、目的化合物の一つである一般式(1-8)で表される化合物を得ることができる。

- 15 反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、DMF、ジメチルスルホキシド、ギ酸等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、DMFである。

- 25 反応に用いる酸としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸；トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸が挙げられ、好ましくはメタンスルホン酸である。

オルト酢酸エステルとしては、オルト酢酸メチルが好ましい。

ギ酸およびその誘導体としては、例えば、ギ酸、オルトギ酸エチルなどが挙げ

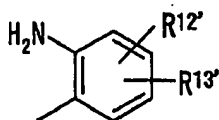
られ、中でもギ酸が好ましい。

反応温度は通常 -10°C ～ 100°C で、好ましくは 0°C ～室温である。

反応時間は通常30分～12時間で、好ましくは30分～6時間で、より好ましくは1時間～6時間である。

5 工程3-5

一般式(1')で表される化合物のうち、環Dが



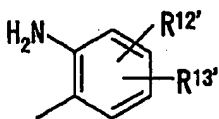
- (ここで、 $R^{12'}$ 及び $R^{13'}$ は前記と同じである) で表される化合物を加熱下、ギ酸又はオルトギ酸トリエチルのようなギ酸オルトエステル類と反応させることにより、目的化合物の一つである一般式(1-9)で表される化合物を得ることができる。

反応温度は通常 80°C ～ 300°C で、好ましくは 100°C ～ 200°C である。

反応時間は通常4時間～24時間で、好ましくは5時間～12時間である。

工程3-6

- 15 一般式(1')で表される化合物のうち、環Dが



- (ここで、 $R^{12'}$ 及び $R^{13'}$ は前記と同じである) で表される化合物を①溶媒中、有機塩基(例えば、ピリジン、トリエチルアミン、炭酸水素ナトリウム等)の存在下、ハロアセチルハライド化合物(例えば、クロロアセチルクロライド、ブromoアセチルブロマイド等)と反応させる。②更に得られた化合物を単離することなく、塩基及びヨウ化ナトリウムなどを用いて環化することにより目的化合物の一つである一般式(1-10)で表される化合物を得ることができる。

- ①および②における溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホ

ルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、DMF、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用
 5 することができる。本反応における好ましい溶媒は、THF、酢酸エチル若しくはDMFであるか、又はこれらの混合溶媒である。

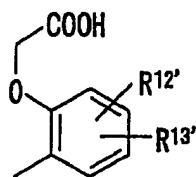
反応に用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；n-ブチルリチウム、
 10 sec-ブチルリチウム等のアルキルリチウム；リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド、リチウムビストリメチルシリルアジド等のアルカリ金属アミド；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩；水酸化リチウム、水酸化ナ
 トリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；酢酸ナトリウム、酢酸カ
 15 リウム等のカルボン酸アルカリ金属塩；リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属塩；トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン等の有機塩基等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウムである。

反応温度は通常-30℃～100℃で、好ましくは0℃～80℃で、好ましくは0℃～室温である。
 20

反応時間は通常1時間～24時間で、好ましくは1時間～15時間で、好ましくは2時間～12時間である。

工程3-7

一般式(1')で表される化合物のうち、環Dが



25

(ここで、R^{12'} 及びR^{13'} は前記と同義である) で表される化合物を溶媒中、

縮合剤の存在下、環化することにより、目的化合物の一つである一般式（1-1）で表される化合物を得ることができる。

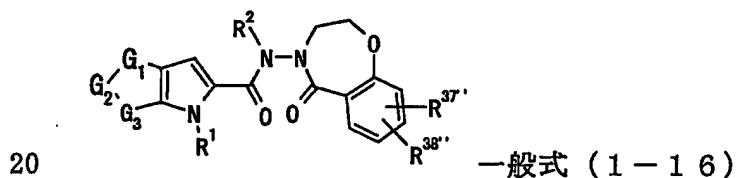
反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、DMF、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、DMFである。

反応に用いる縮合剤としては、通常のパプチド縮合法（例えば、酸クロリド法、混合酸無水物法、カルボジイミド型試薬を用いる方法等）で用いる縮合剤であればよく、その中でも、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物と1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩との組み合わせが好ましい。

反応温度は通常-30℃～60℃で、好ましくは0℃～室温である。

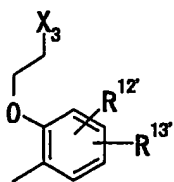
反応時間は通常5時間～24時間で、好ましくは10時間～20時間である。

工程3-8



式中、 $-G_1-G_2-G_3-$ は、 $-C(R^5)=C(R^6)-S-$ であり、 R^1 、 R^2 、 $R^{37'}$ 、 $R^{38'}$ は前記と同義である。

工程2-9で得られた一般式（1'）（ここで一般式（1'）は一般式（1-3）と同じである）で表される化合物のうち、環Dが



(ここで、 X_3 はハロゲン原子或いは $-\text{OSO}_2-\text{C}_{1-6}$ アルキル、或いは $-\text{OSO}_2$ アリルであり、 $R^{1,2'}$ 及び $R^{1,3'}$ は前記と同じである)で表される化合物を溶媒に溶解し、これに塩基及び必要な場合はヨウ化ナトリウムなどのアルカリ金属ハライドを用いて環化することにより、目的化合物の一つである一般式(1-16)で表される化合物を得ることができる。 X_3 として好ましくは臭素原子である。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド、ギ酸エステル等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、DMFである。

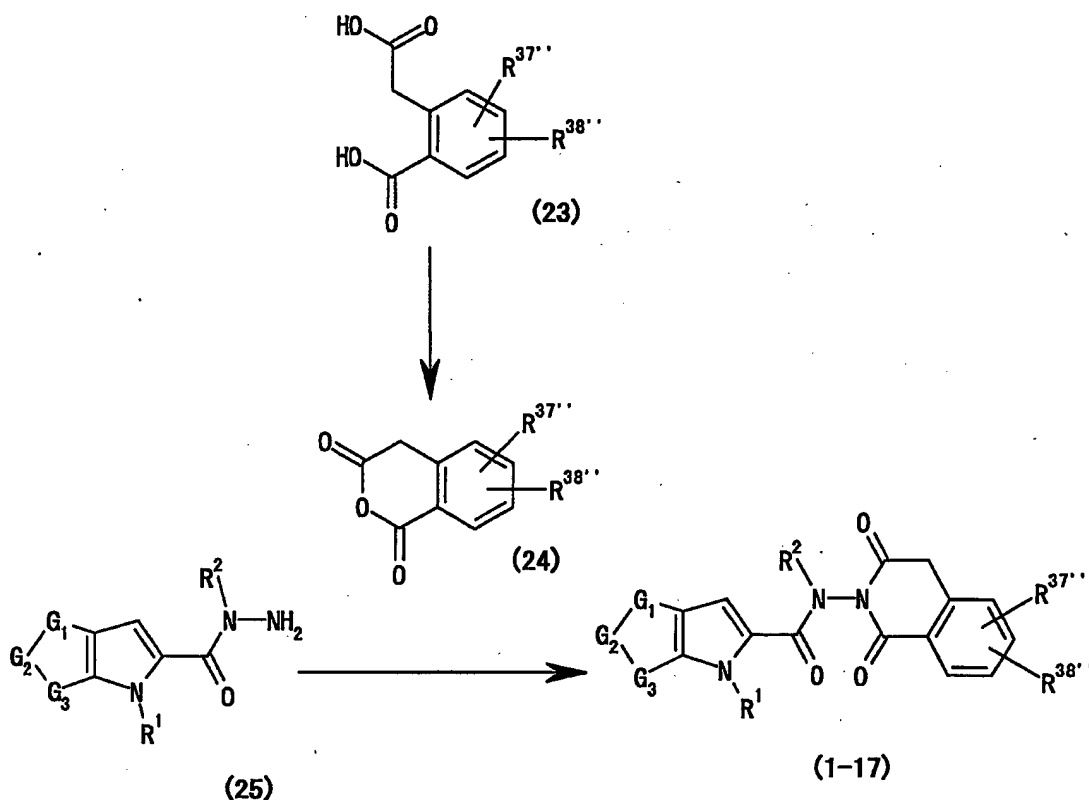
反応に用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム等のアルキルリチウム；リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド等のアルカリ金属アミド；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のカルボン酸アルカリ金属塩；リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属塩；トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、

1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン (DBU) 等の有機塩基などが挙げられ、好ましくは炭酸カリウムである。

反応温度は通常-20℃～300℃、好ましくは60℃～200℃である。

反応時間は通常1時間～48時間、好ましくは2時間～24時間である。

5 工程3-9



(式中、各記号は前記と同義である)

WO 03/068743号に従い合成した化合物(23)をアセトン等の極性
10 溶媒、エーテル系溶媒、或いはクロロホルム等ハロゲン系溶媒に溶解し、アセチルクロライド等の酸クロリドを加えて反応後、通常の操作により化合物(24)を得ることができる。

化合物(24)を酢酸、ポリリン酸等の酸単独、或いは酸を含む溶媒に溶解した後、化合物(25)を加え、反応させることにより、目的化合物の一つである
15 一般式(1-17)で表される化合物を得ることができる。

反応に用いる酸としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸；トリフルオ

ロ酢酸、トリクロロ酢酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸等が挙げられ、好ましくは酢酸である。

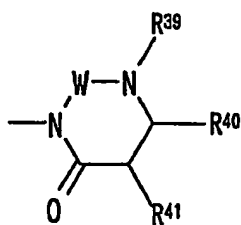
- 反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、
 5 ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、DMF、ジメチルスルホキシド、ギ酸エステル等の極性溶媒等が挙げられ、また上記の酸を溶媒として使用することも可能である。これらは単独又は併用することができる。本反応における好まし
 10 い溶媒は、酢酸である。

反応温度は通常40℃～300℃、好ましくは60℃～200℃である。

反応時間は通常1時間～24時間、好ましくは2時間～12時間である。

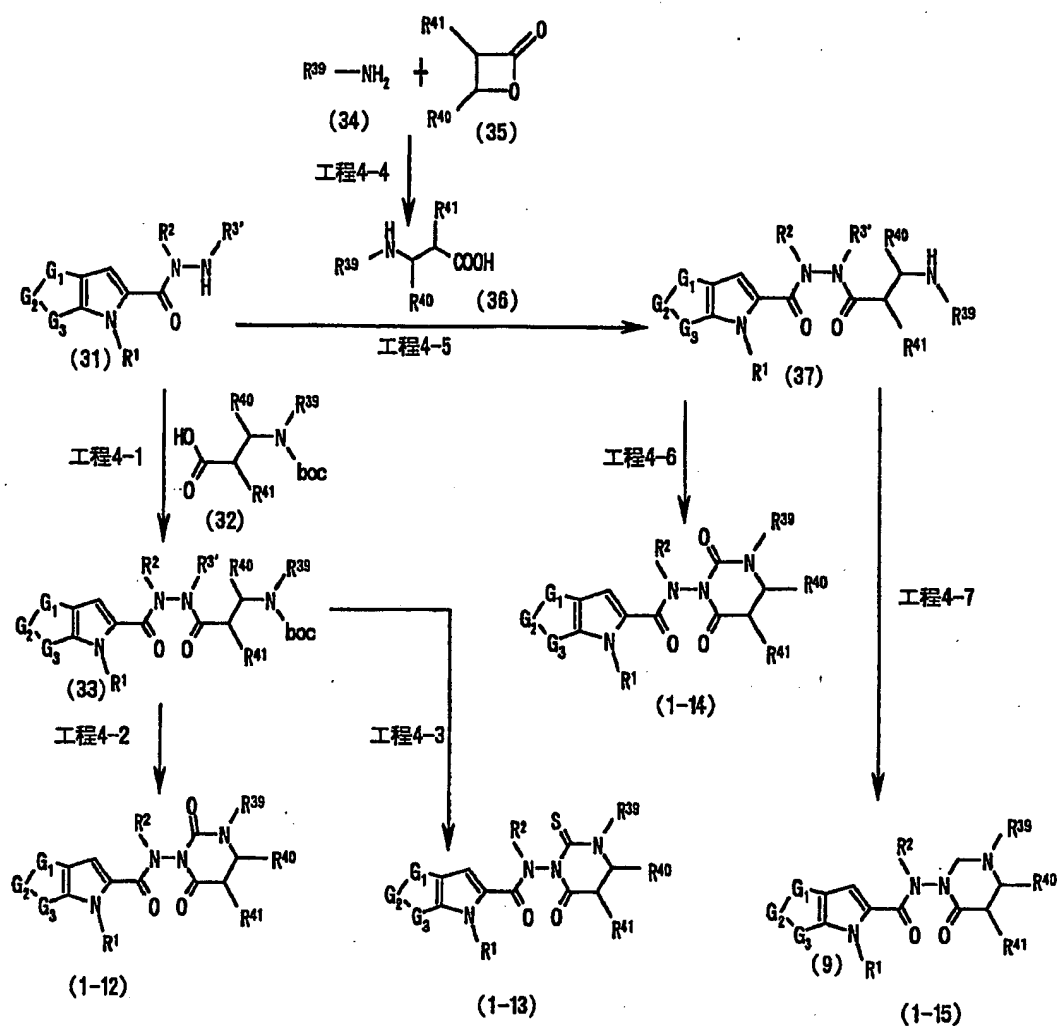
製造方法 4

- 一般式(1)で表される化合物が、R³⁹及びR⁴⁰が隣接する窒素原子と一緒に
 15 なって、



(式中、W、R³⁹、R⁴⁰及びR⁴¹は前記と同義である)を形成する場合の製造方法について以下に例示する。

製造方法 4



(式中、 $G_1, G_2, G_3, R^1, R^2, R^3, R^{39}, R^{40}$ 及び R^{41} は前記と同義であり、 boc はtert-ブトキシカルボニル基である)。

工程 4-1

- 5 工程 1-7 または 1-8 と同様にして得られた一般式 (31) で表される化合物と一般式 (32) で表される化合物を、工程 1-9 と同様な縮合反応に付すことにより、一般式 (33) で表される化合物を得ることができる。

工程 4-2

- 一般式 (33) で表される化合物の tert-ブトキシカルボニル基を酸 (例えば、トリフルオロ酢酸、塩酸、臭化水素酸、p-トルエンスルホン酸等) で脱
- 10

保護した後、得られたアミノ化合物を塩基の存在下、ホスゲン等価体（例えば、カルボニルジイミダゾール、トリホスゲン等）で環化することにより、目的化合物の一つである一般式（1-12）で表される化合物を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、
5 1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム、ジフェニルエーテル等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*tert*-ブタノール等のアルコール系溶媒；DMF、ジメチルスルホキシド、水等の
10 極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができ、或は、反応は無溶媒でも可能である。本反応において用いる好ましい溶媒としては、THFである。

反応に用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウム
15 *tert*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム等のアルキルリチウム；リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド等のアルカリ金属アミド；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩；水酸化リチウム、水酸化ナ
20 トリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のカルボン酸アルカリ金属塩；リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属塩；トリエチルアミン、ピリジン、*N*-メチルモルホリン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン等の有機塩基等が挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。

25 反応温度は通常0℃～100℃で、好ましくは室温～60℃である。

反応時間は通常1時間～48時間で、好ましくは1時間～25時間、より好ましくは2時間～24時間である。

工程4-3

工程4-2と同様にして、一般式（33）で表される化合物の*tert*-ブト

キシカルボニル基を酸（例えば、トリフルオロ酢酸、塩酸等）で脱保護した後、塩基の存在下、チオカルボニル化試薬（例えば、チオカルボニルジイミダゾール、二硫化炭素、チオホスゲン等）で環化することにより、目的化合物の一つである一般式（1-13）で表される化合物を得ることができる。

5 工程4-4

一般式（34）で表される化合物を、アセトニトリル中で一般式（35）で表される化合物と反応させることにより、一般式（36）で表される化合物を得ることができる。

反応温度は通常50℃～200℃で、好ましくは80℃～100℃である。

10 反応時間は通常1時間～10時間で、好ましくは2時間～5時間である。

工程4-5

工程1-9と同様にして、一般式（31）で表される化合物と一般式（36）で表される化合物を反応させることにより、一般式（37）で表される化合物を得ることができる。

15 工程4-6

一般式（37）で表される化合物を溶媒中、塩基の存在下、ホスゲン等価体（例えば、トリホスゲン、カルボニルジイミダゾール、ジホスゲン等）で環化することにより、目的化合物の一つである一般式（1-14）で表される化合物を得ることができる。

20 反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジグリム、ジフェニルエーテル等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、クロロベンゼン、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-
25 ーブタノール等のアルコール系溶媒；DMF、ジメチルスルホキシド、水等の極性溶媒、ジメチルアニリン等が挙げられ、これらは単独又は併用することができ、或は、反応は無溶媒でも可能である。本反応において用いる好ましい溶媒としては、THFである。

反応に用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の

- アルカリ金属水素化物；ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム等のアルキルリチウム；リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド等のアルカリ金属アミド；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のカルボン酸アルカリ金属塩；リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属塩；トリエチルアミン、ピリジン、*N*-メチルモルホリン、
- 10 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン等の有機塩基等が挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。

反応温度は通常 0℃～100℃で、好ましくは 0℃～室温である。

反応時間は通常 1 時間～24 時間で、好ましくは 4 時間～10 時間である。

工程 4-7

- 15 一般式 (37) で表される化合物を溶媒中、ホルマリン等価体（例えば、パラホルムアルデヒド、ジメトキシメタン、ジブロモメタン等）で環化することにより、目的化合物の一つである一般式 (1-15) で表される化合物を得ることができる。

- 反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、
- 20 1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム、ジフェニルエーテル等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*tert*-ブタノール等のアルコール系溶媒；DMF、ジメチルスルホキシド、水等の
- 25 極性溶媒、ジメチルアニリン等が挙げられ、これらは単独又は併用することができ、或は、反応は無溶媒でも可能である。本反応において用いる好ましい溶媒としては、メタノール、エタノールである。

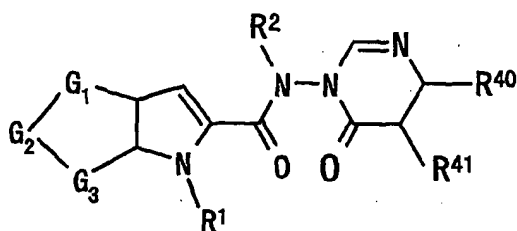
本反応は、酸又は塩基の存在下に行うのが好ましい。

反応温度は通常 0℃～100℃で、好ましくは 0℃～室温である。

反応時間は通常 1 時間～10 日で、好ましくは 1 日～10 日で、より好ましくは 1 日～3 日である。

尚、一般式 (1-15) で表される化合物 (但し、 R^{39} は水素原子である) は、上記工程 4-7 の方法だけでなく、次のような方法で製造することができ

5 る：
式



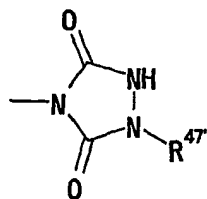
(1-15')

(式中、各記号は前記と同義である)

で表される化合物を還元する。還元は常法で行うことができ、例えば、一般式
10 (1-15') で表される化合物を、水素化シアノホウ素ナトリウムなどの還元剤と反応させることにより、所望の化合物を製造することができる。

製造方法 5

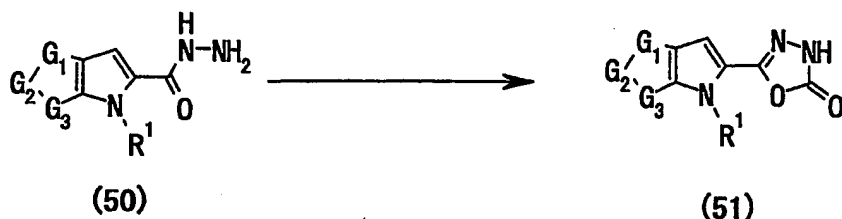
一般式 (1) で表される化合物において、 R^3 及び R^4 が隣接する窒素原子と一緒にあって、



15

(式中、 R^{47} は前記と同義である) を形成する場合の製造方法について以下に例示する。

工程 5-1



(式中、各記号は前記と同義である)

一般式(50)で表される化合物を溶媒中、ホスゲン等価体(例えば、カルボジイミダゾール、トリホスゲン、ジホスゲン等、好ましくはトリホスゲン)を用いて反応を行うことにより、目的化合物の中間体の一つである一般式(51)で表される化合物を得ることができる。

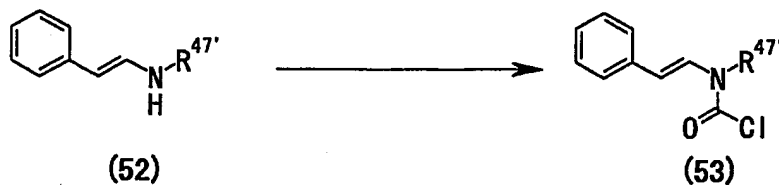
試薬としては、上記ホスゲン等価体以外にクロロ炭酸エチル等を用いることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、DMF、ジメチルスルホキシド、水等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、ジオキサンである。

反応温度は通常 -10°C ～ 60°C 、好ましくは 0°C ～室温である。

反応時間は通常1時間以上、好ましくは1時間～12時間である。

工程5-2



(式中、各記号は前記と同義である)

一般式(52)で表される化合物を溶媒中、有機塩基(例えば、ピリジン、トリエチルアミン等)、或いは無機塩基(例えば、炭酸水素ナトリウム等)の存在

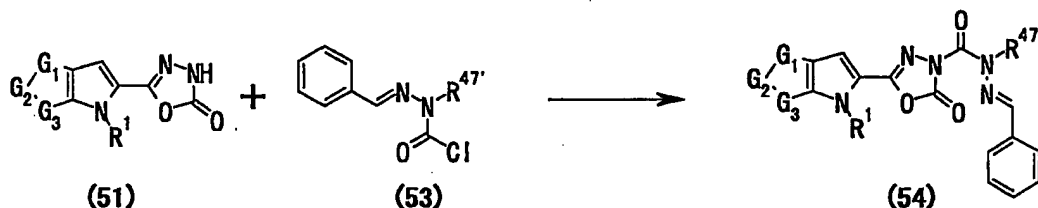
下、ホスゲン等価体（例えば、ジホスゲン、トリホスゲン等、好ましくはトリホスゲン）を用いて反応を行うことにより、目的化合物の一つである一般式（53）で表される化合物を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、
 5 1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、DMF、ジメチルスルホキシド、水等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応に
 10 おける好ましい溶媒は、トルエンである。

反応温度は通常 -20°C ～ 150°C 、好ましくは 5°C ～ 70°C である。

反応時間は通常1時間以上、好ましくは1時間～3時間である。

工程5-3



15 (式中、各記号は前記と同義である)

一般式（51）で表される化合物を溶媒中、塩基の存在下で反応後、一般式（53）で表される化合物を用いて反応を行うことにより、目的化合物の一つである一般式（54）で表される化合物を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、
 20 1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、DMF、ジメチルスルホキシド、水等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応に
 25 おける好ましい溶媒は、DMFである。

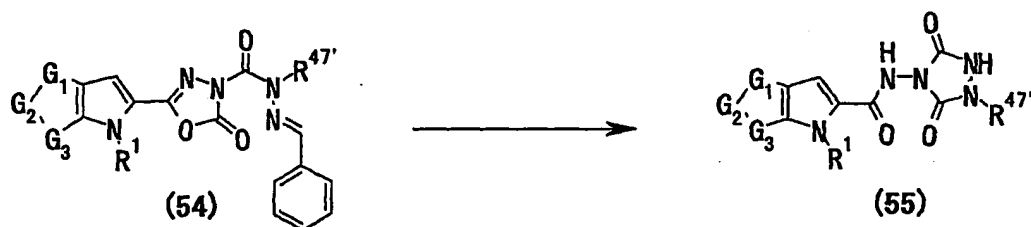
反応に用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の

アルカリ金属水素化物；ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド等のアルカリ金属アミド等が挙げられ、好ましくは水素化ナトリウムである。

5 反応温度は通常 0℃～300℃、好ましくは室温～100℃である。

反応時間は通常 30 分以上、好ましくは 1 時間～12 時間である。

工程 5-4



(式中、各記号は前記と同義である)

10 一般式 (54) で表される化合物を溶媒中、酸の存在下、反応させることにより、一般式 (55) で表される化合物を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩
15 化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*tert*-ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、DMF、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、エタノールである。

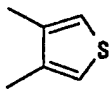
20 反応に用いる酸としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸；トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、酢酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸等の有機酸が挙げられ、好ましくは塩酸である。

反応温度は通常 0℃～300℃、好ましくは 50℃～200℃である。

反応時間は通常 1 時間～24 時間、好ましくは 2 時間～12 時間である。

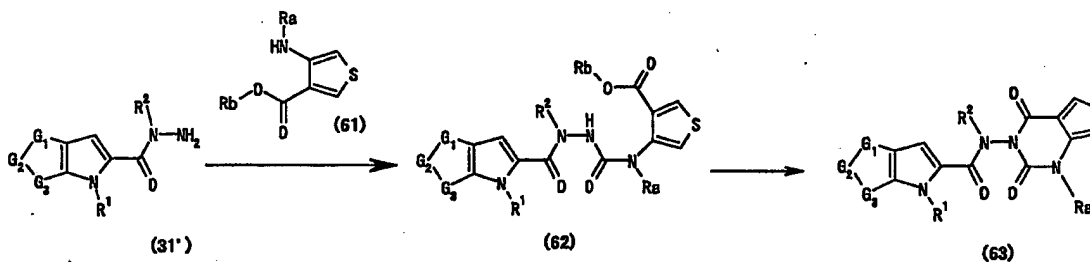
25 製造方法 6

一般式(1)で表される化合物において、 R^{40} 及び R^{41} が隣接する炭素原子と一緒に、



を形成する場合の製造方法について以下に例示する。

5 工程6-1



(式中 G_1 、 G_2 、 G_3 、 R^1 及び R^2 は前記と同義であり、 R_a は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、アラルキル基または置換基を有していてもよいアリール基であり、 R_b は、 C_{1-6} アルキル基、アラルキル基または置換基を有していてもよいアリール基である。)

第一工程

メチル 4-アミノチオフエン-3-カルボキシレート等の4-アミノチオフエン-3-カルボン酸エステル又はそれらの塩類(例えば、塩酸塩等)を溶媒に溶解し、塩基存在下、まずホスゲン等価体(例えば、カルボジイミダゾール、トリホスゲン等、好ましくはトリホスゲン)と反応させ、引き続き一般式(31')で表される化合物と反応を行うことにより、目的化合物の一つである一般式(62)で表される中間体化合物を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、DMF、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応におけ

る好ましい溶媒は、クロロホルムである。

反応に用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド等のアルカリ金属アミド；炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩；2, 6-ルチジン (2, 6-Lutidine)、ピリジン等の有機塩基等が挙げられ、好ましくは2, 6-ルチジン又はピリジンである。

第2工程

10 一般式 (62) で表される化合物を溶媒に溶解し、塩基で処理することにより第2工程の反応を行うことができる。

反応に使用できる溶媒は、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等である。

20 反応に用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド等のアルカリ金属アミド；炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩；水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物；ピリジン、DBU等の有機塩基等が挙げられ、25 好ましくは水酸化ナトリウムである。

本発明化合物 (1) の塩が所望の場合には、上記製造方法 1~6 で得られたフリーの本発明化合物 (1) を常法に従って塩に変換することができる。

発明を実施するための最良の形態

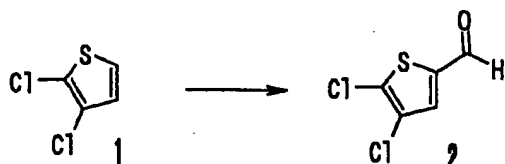
以下、実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定され

るものではない。

実施例 1

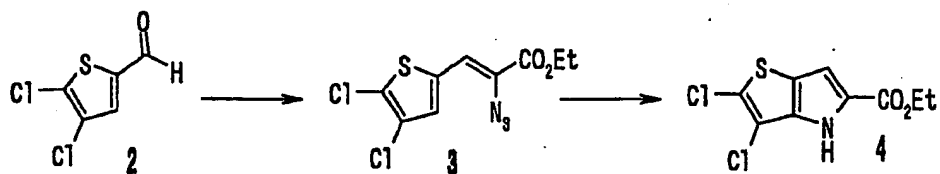
2-アミノ-4-フルオロ安息香酸 N'-(2,3-ジクロロ-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-カルボニル)ヒドラジン

5 a) 4,5-ジクロロチオフエン-2-カルボキシアルデヒド



化合物 1 (2,3-ジクロロチオフエン) (3.00 g) を THF (15 ml) に溶解し、 -78°C に冷却した。この溶液に n-ブチルリチウムの 1.6 M ヘキサン溶液 (13 ml) を加え、 -78°C にて 1 時間攪拌した。この反応液に
10 DMF (1.7 ml) を滴下し、室温まで昇温して 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (25 ml) に加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 2 (2.92 g、収率 82%) を褐色固体として得た。

15 b) 2,3-ジクロロ-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-カルボン酸エチルエステル

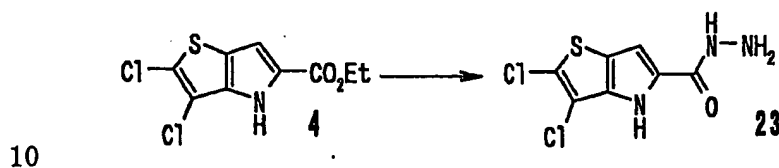


20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液 (9.87 g) をエタノール (10 ml) で希釈し、 0°C に冷却した。この溶液に、実施例 1 の a) で得られた化合物 2 (1.31 g) とアジド酢酸エチル (3.73 g) のエタノール溶液 (5 ml) を滴下し、 0°C にて 30 分間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (400 ml) に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物をカラ

ムクロマトグラフィーにより精製し、化合物 3 ((2-アジド-3-(2,3-ジクロロチオフェン-2-イル) アクリル酸エチルエステル) (861mg) を褐色固体として得た。

次に、化合物 3 (861mg) をキシレン (4ml) に溶解し、30 分間還流した。反応混合物を室温まで放冷した後、ヘキサン (8ml) を加え、析出した固体をろ取し、ヘキサンで洗浄した。ろ取物を乾燥することにより表題化合物 4 (321mg、2 段階の収率 19%) を黄色結晶として得た。

c) 2,3-ジクロロ-4H-チエノ [3,2-b] ピロール-5-カルボン酸ヒドラジド

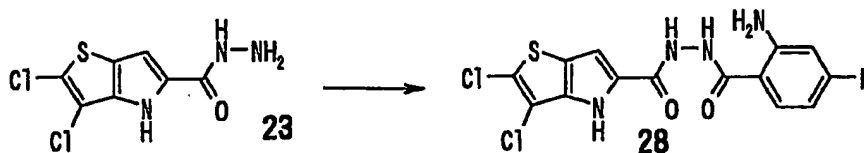


実施例 1 の b) で得られた化合物 4 (141mg) をエタノール (2ml) に溶解した後、ヒドラジン-水和物 (0.5ml) を加え、5 時間還流した。反応混合物を減圧濃縮した後、水 (6mL) を加え、析出した固体をろ取し、水で洗浄した。ろ取物を減圧乾燥することにより表題化合物 23 (104mg、収率 7%) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ 値、400MHz、DMSO- d_6)

4.44 (2H, brs), 7.13 (1H, s), 9.58 (1H, brs), 12.47 (1H, brs).

d) 2-アミノ-4-フルオロ安息香酸 N'-(2,3-ジクロロ-4H-チエノ [3,2-b] ピロール-5-カルボニル) ヒドラジン



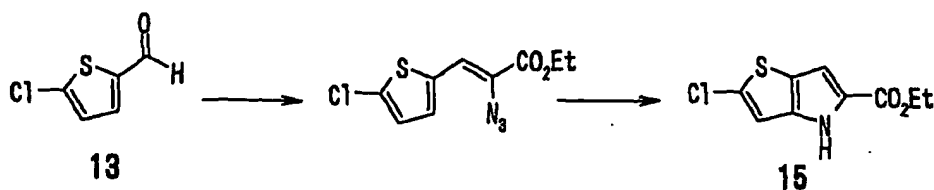
実施例 1 の c) で得られた化合物 23 (104mg)、4-フルオロアントラニル酸 (90mg)、HOBt \cdot H₂O (100mg) を DMF (3.5ml) に溶解し、これに EDC (112mg) を加え、室温にて 14 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分離した有機層を

水で洗浄した。この有機層を減圧濃縮して得られた固体を、酢酸エチル-水で煮沸した後、放冷してろ取した。ろ取物を乾燥することにより表題化合物 28 (80 mg、収率 36%) を黄色アモルファスとして得た。

実施例 1-2

- 5 2-アミノ-4-フルオロ安息香酸 N'-(2-クロロ-4H-チエノ[3, 2-b]ピロール-5-カルボニル)ヒドラジン

a) 2-クロロ-4H-チエノ[3, 2-b]ピロール-5-カルボン酸 エチルエステル



- 10 実施例 1 の b) と同様にして、5-クロロチオフェン-2-アルデヒド 13 (2.00 g) から、表題化合物 15 (1.54 g、2 段階の収率 49%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ 値、400 MHz、 CDCl_3)

- 1.38 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.36 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$),
 15 6.87 (1H, s), 7.03 (1H, s), 9.19 (1H, br s).

b) 2-クロロ-4H-チエノ[3, 2-b]ピロール-5-カルボン酸 ヒドラジド



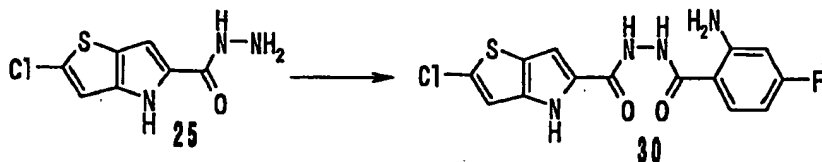
- 20 実施例 1 の c) と同様にして、化合物 15 (240 mg) より表題化合物 25 (184 mg、収率 81%) を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (δ 値、400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$)

- 4.45 (2H, br s), 7.00 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 9.53 (1H, s), 11.85 (1H, s).

c) 2-アミノ-4-フルオロ安息香酸 N'-(2-クロロ-4H-チエノ

[3, 2-b] ピロール-5-カルボニル) ヒドラジン

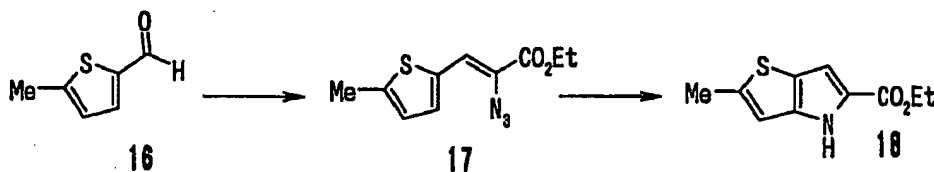


実施例 1 の d) と同様にして、化合物 25 (316 mg) と 4-フルオロアントラニル酸より、表題化合物 30 (80 mg、84%) を黄色アモルファスとして得た。

実施例 1-3

2-アミノ-4-フルオロ安息香酸 N'-(2-クロロ-4H-チエノ [3, 2-b] ピロール-5-カルボニル) ヒドラジン

a) 2-メチル-4H-チエノ [3, 2-b] ピロール-5-カルボン酸 エチルエステル

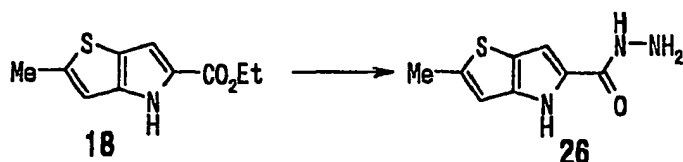


実施例 1 の b) と同様にして、5-メチルチオフェン-2-カルボキシアルデヒド 16 (1.0 g) から、表題化合物 18 (316 mg、2段階の収率 19%) を黄色結晶として得た。

¹H-NMR (δ 値、400 MHz、CDCl₃)

1.38 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.55 (3H, s), 4.36 (2H, d, J=7.2 Hz), 6.63 (1H, s), 7.04 (1H, s), 9.03 (1H, br s).

b) 2-メチル-4H-チエノ [3, 2-b] ピロール-5-カルボン酸 ヒドラジド

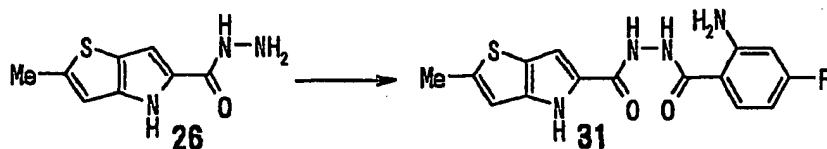


実施例 1 の c) と同様にして、化合物 18 (316 mg) から、表題化合物 26 (208 mg、70%) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ 値、400 MHz、DMSO- d_6)

2.47 (3H, s), 4.35 (2H, brs), 6.69 (1H, s), 6.94 (1H, s), 9.37 (1H, brs), 11.52 (1H, brs).

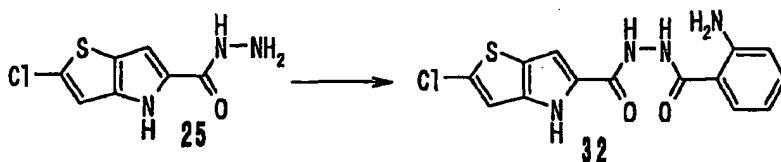
c) 2-アミノ-4-フルオロ安息香酸 N'-(2-メチル-4H-チエノ [3, 2-b] ピロール-5-カルボニル) ヒドラジン



10 実施例 1 の d) と同様にして、化合物 26 (316 mg) から、表題化合物 31 (80 mg、45%) を黄色アモルファスとして得た。

実施例 1-4

2-アミノ安息香酸 N'-(2-クロロ-4H-チエノ [3, 2-b] ピロール-5-カルボニル) ヒドラジン

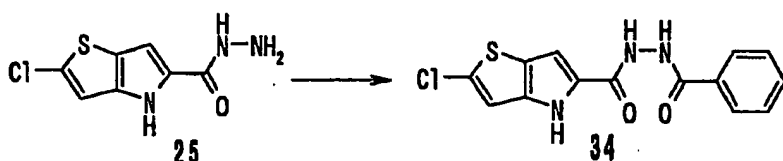


15

実施例 1 の d) と同様にして、(実施例 1-2 の b) と同様にして得られる) 化合物 25 (123 mg) とアントラニル酸から、表題化合物 32 (154 mg、82%) を黄色アモルファスとして得た。

実施例 1-5

20 安息香酸 N'-(2-クロロ-4H-チエノ [3, 2-b] ピロール-5-カルボニル) ヒドラジン

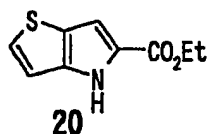


(実施例 1-2 の b) と同様にして得られる) 化合物 25 (13.5 mg) を THF (2 ml) に懸濁し、氷浴で冷却した。塩化ベンゾイル (8 μ l) をこの懸濁液に加えて、室温で 1 時間攪拌した。この反応液に氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水を加えると淡黄色固体が析出した。これを分離して水、ジエチルエーテルで順に洗浄した。この固体を減圧乾燥して表題化合物 34 (16.0 mg、33%) を得た。

実施例 1-6

安息香酸 N'-(4H-チエノ[3, 2-b]ピロール-5-カルボニル)ヒ
10 ドラジン

a) 4H-チエノ[3, 2-b]ピロール-5-カルボン酸 エチルエステル

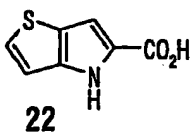


実施例 1-3 の a) と同様の方法で、チオフェン-2-カルボキシアルデヒドから表題化合物 20 を合成した。

15 $^1\text{H-NMR}$ (δ 値、400 MHz、 CDCl_3)

1.39 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.37 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.96 (1H, dd, $J=5.7, 1.0\text{ Hz}$), 7.14 (1H, m), 7.32 (1H, d, $J=5.7\text{ Hz}$), 9.16 (1H, br s).

b) 4H-チエノ[3, 2-b]ピロール-5-カルボン酸



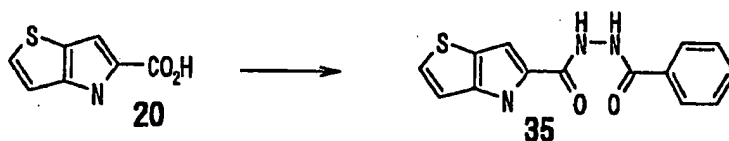
20

実施例 1-6 の a) で得られる化合物 20 を水酸化ナトリウムで加水分解して表題化合物 22 を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (δ 値、400MHz、DMSO- d_6)

6.97 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$),
7.49 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 11.9 (1H, s), 12.5 (1H,
s).

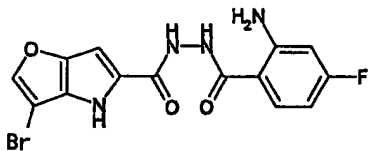
- 5 c) 安息香酸 N' - (4H-チエノ [3, 2-b] ピロール-5-カルボニル) ヒドラジン



- 実施例 1 の c) と同様にして、実施例 1-6 の b) で得られる化合物 20 と安息香酸ヒドラジドを反応させることにより、表題化合物 35 (154mg、8
10 2%) を黄色アモルファスとして得た。

実施例 1-7

2-アミノ-4-フルオロ安息香酸 N' - (3-ブロモ-4H-フロ [3, 2-b] ピロール-5-カルボニル) ヒドラジド

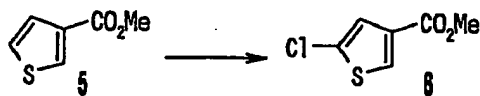


- 15 実施例 1 の d) と同様の方法で、表題化合物を得た。

実施例 2

2-アミノ-4-フルオロ安息香酸 N' - (2-クロロ-6H-チエノ [2, 3-b] ピロール-5-カルボニル) ヒドラジン

a) 5-クロロチオフェン-3-カルボン酸 メチルエステル



化合物 5 (3-チオフェンカルボン酸メチルエステル) (2.14g) をアセトニトリル (20ml) に溶解し、0℃に冷却した。この溶液に塩化スルフリル (1.81ml) を滴下し、室温にて終夜攪拌した。この反応液に10%チオ硫

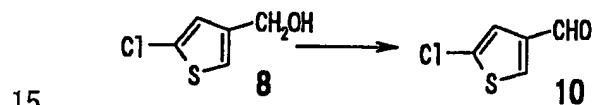
酸ナトリウム水溶液 (100 ml) を加え、室温にて2時間攪拌した。この反応混合物をジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 6 (1.26 g、収率48%) を得た。

5 b) (5-クロロチオフェン-3-イル) メタノール



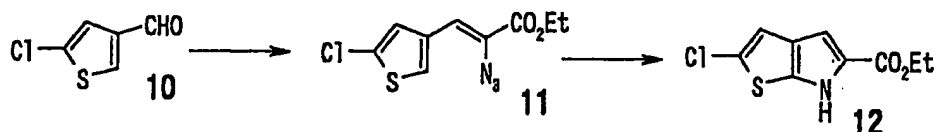
リチウムアルミニウムヒドライド (270 mg) を THF (10 ml) に懸濁し、0℃に冷却した後、実施例 2 の a) で得られた化合物 6 (1.25 g) の THF 溶液 (5 ml) を滴下し、0℃にて2時間攪拌した。この反応液に 1N 塩酸 (50 ml) を加え、室温にて2時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 8 (579 mg、収率55%) を得た。

c) 5-クロロチオフェン-3-カルボキシアルデヒド



実施例 2 の b) で得られた化合物 8 (576 mg) をクロロホルム (10 ml) に溶解し、二酸化マンガン (2.88 g) を加え、50℃にて2時間攪拌した。この反応液をセライト濾過後、減圧濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 10 (303 mg、収率53%) を得た。

d) 2-クロロ-6H-チエノ[2,3-b]ピロール-5-カルボン酸 エチルエステル



実施例 1 の b) と同様にして、化合物 10 (293 mg) から、表題化合物 1

2 (205 mg、2段階の収率45%)を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ 値、400 MHz、 CDCl_3)

1. 38 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4. 34 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$),
6. 90 (1H, s), 7. 00 (1H, s), 9. 41 (1H, brs).

5 e) 2-クロロ-6H-チエノ[2, 3-b]ピロール-5-カルボン酸 ヒドラジド

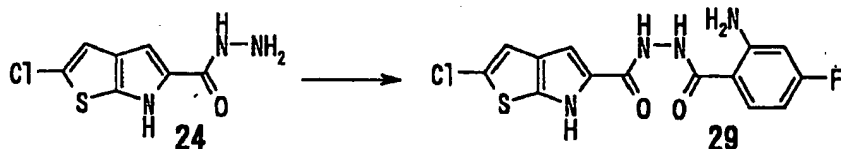


実施例1のc)と同様にして、化合物12 (90 mg) から、表題化合物24 (71 mg、84%)を黄色結晶として得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (δ 値、400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$)

4. 41 (2H, brs), 6. 93 (1H, s), 7. 14 (1H, s), 9.
53 (1H, brs), 11. 86 (1H, brs).

f) 2-アミノ-4-フルオロ安息香酸 N' -(2-クロロ-6H-チエノ[2, 3-b]ピロール-5-カルボニル) ヒドラジン

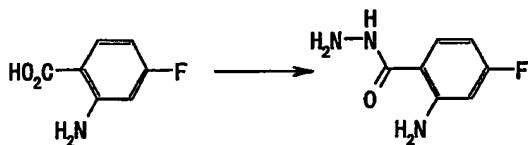


15

実施例1のd)と同様にして、化合物24 (90 mg) から、表題化合物29 (33 mg、28%)を黄色アモルファスとして得た。

実施例2は下記の方法で製造することもできた。

a) 2-アミノ-4-フルオロ安息香酸ヒドラジド

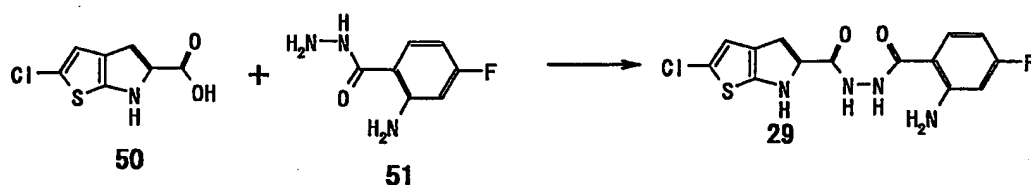


20

4-フルオロアントラニル酸 (7. 0 g)、 $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (8. 29 g)、
 EDC (9. 49 g)を DMF (98 ml)に溶解した後、ヒドラジーン水和物
(21. 92 ml)を加え、室温にて3時間攪拌した。この反応液に水を加え、

有機物を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗淨し、乾燥した。これを減圧濃縮して、得られた残渣にジエチルエーテルを加えた。得られた固体をろ取し、減圧乾燥して表題化合物 (2.78 g、36%) を白色固体として得た。

- 5 b) 2-アミノ-4-フルオロ安息香酸 N' - (2-クロロ-6H-チエノ
[2, 3-b] ピロール-5-カルボニル) ヒドラジン

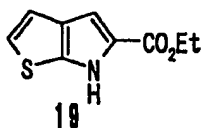


化合物 12 を通常の方法でアルカリ加水分解して化合物 50 を得た。化合物 50 と 51 を実施例 1-d) と同様の方法で反応させて化合物 29 を得た (収率 90%)。

实施例 2-2

2-アミノ安息香酸 N' - (6H-チエノ [2, 3-b] ピロール-5-カルボニル) ヒドラジン

- a) 6H-チエノ [2, 3-b] ピロール-5-カルボン酸 エチルエステル

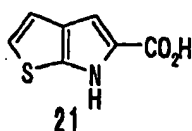


実施例 1 の b) と同様の方法で、チオフェン-3-カルボキシアルデヒドから表題化合物 1.9 を合成した。

¹H-NMR (δ 值、400MHz、DMSO-d₆)

1. 30 (3H, t, J=7.2 Hz), 4. 27 (2H, q, J=7.2 Hz),
20 6. 99-7. 02 (2H, m), 7. 12 (1H, d, J=5.5 Hz), 12.
2 (1H, s).

- b) 6H-チエノ [2, 3-b] ピロール-5-カルボン酸

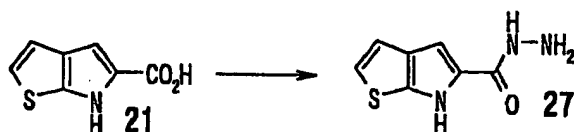


実施例 2-2 の a) で得られた化合物 19 を水酸化ナトリウムで加水分解して表題化合物 21 を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (δ 値、400 MHz、DMSO- d_6)

5 6.94 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$),
7.08 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 12.1 (1H, s), 12.5 (1H, br s).

c) 6H-チエノ [2, 3-b] ピロール-5-カルボン酸 ヒドラジド

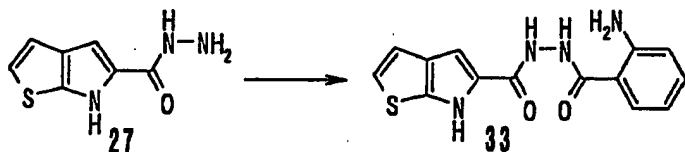


10 実施例 2-2 の b) で得られた化合物 21 (584 mg)、ヒドラジーン水和物 (2.18 ml)、EDC (688 mg) および HOBt \cdot H₂O (550 mg) を DMF (10 ml) 中で 12 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、析出した固体を分離した。この固体を水、エーテルで順次洗浄後、減圧乾燥して表題化合物 27 (416 mg, 収率 66%) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (δ 値、400 MHz、DMSO- d_6)

4.36 (2H, s), 6.97-7.01 (3H, m), 9.43 (1H, s),
11.85 (1H, s).

d) 2-アミノ安息香酸 N' - (6H-チエノ [2, 3-b] ピロール-5-カルボニル) ヒドラジン

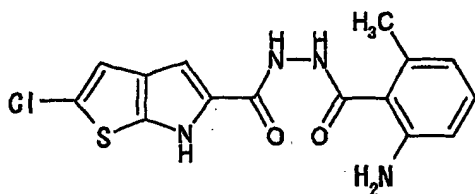


20

実施例 1 の d) と同様にして、化合物 27 (123 mg) とアントラニル酸から、表題化合物 33 (154 mg, 82%) を黄色アモルファスとして得た。

実施例 2-3

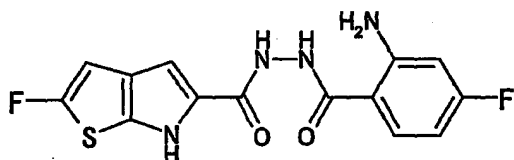
2-アミノ-6-メチル安息香酸 N' - (2-クロロ-6H-チエノ [2, 3-b] ピロール-5-カルボニル) ヒドラジド



5 実施例 2 の f) と同様にして、表題化合物を得た。

実施例 2-4

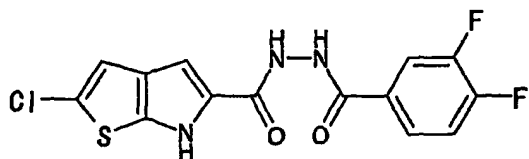
2-アミノ-4-フルオロ安息香酸 N' - (2-フルオロ-6H-チエノ [2, 3-b] ピロール-5-カルボニル) ヒドラジド



10 実施例 2 の f) と同様にして、表題化合物を得た。

実施例 2-5

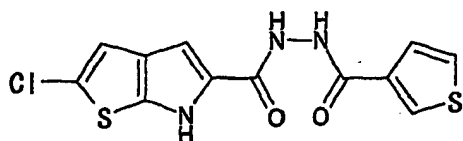
3, 4-ジフルオロ安息香酸 N' - (2-クロロ-6H-チエノ [2, 3-b] ピロール-5-カルボニル) ヒドラジド



15 実施例 2 の f) と同様にして、表題化合物を得た。

実施例 2-6

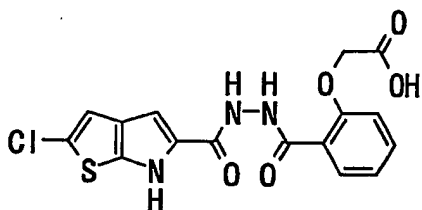
チオフェン-3-カルボン酸 N' - (2-クロロ-6H-チエノ [2, 3-b] ピロール-5-カルボニル) ヒドラジド



20 実施例 2 の f) と同様にして、表題化合物を得た。

実施例 2-7

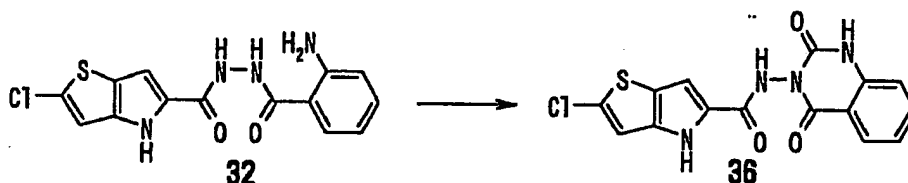
2- { 2- [N' - (2-クロロ-6H-チエノ [2, 3-b] ピロール-5-カルボニル) ヒドラジノカルボニル] フェノキシ} 酢酸



5 Journal of Organic Chemistry, 1991年, 5
6号, 6巻, 2260ページ、およびWO 03/037864に開示の方法と同様の方法で表題化合物を得た。

実施例 3

6H-チエノ [2, 3-b] ピロール-5-カルボン酸 (2, 4-ジオキソ-
10 1, 4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル) アミド



実施例 1-4と同様にして得られる化合物 32 (86 mg) を THF (3 m
1) に懸濁し、これに炭酸水素ナトリウム (64 mg)、水 (0.12 ml) を
加えた。この混合物を氷冷後、トリホスゲン (27 mg) を加えた。この混合物
15 を1時間攪拌後、酢酸エチルと水を加えた。分離した有機層を水で洗浄後、乾燥、
ろ過した。ろ液を濃縮し、エーテルを加えると結晶が析出した。これをろ取、減
圧乾燥して表題化合物 36 (75 mg, 83%) を得た。

実施例 3-2

3- ((6H-チエノ [2, 3-b] ピロール-5-カルボニル) アミノ) -2,
20 4-ジオキソ-1, 4-ジヒドロ-2H-キナゾリン



実施例 3 と同様にして、(実施例 2-2 と同様にして得られる) 化合物 33 (86 mg) より表題化合物を 37 (75 mg, 83%) を得た。

実施例 3-3

5 a) 2-(2-ブロモエトキシ)安息香酸 メチルエステル



サリチル酸メチル (3.04 g) をジメチルホルムアミド (DMF) (20 ml) に溶解した後、室温にて炭酸カリウム (3.32 g) と 1,2-ジブロモエタン (5.2 ml) を加えた。この溶液を 80℃ で終夜加熱攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 (1.15 g、収率 22%) を無色液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ 値、300 MHz、DMSO- d_6)

3.78 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 3.78 (3H, s), 4.38 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J=7.3, 7.3$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.53 (1H, ddd, $J=1.8, 7.3, 8.4$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J=1.8, 7.3$ Hz).

b) 2-(2-ブロモエトキシ)安息香酸



2-(2-ブロモエトキシ)安息香酸 メチルエステル (1.15 g) をメタノール (8.80 ml)、テトラヒドロフラン (8.80 ml) の混合溶媒に溶解し、これに 4N 水酸化リチウム (LiOH) (2.20 ml) を加えて室温で

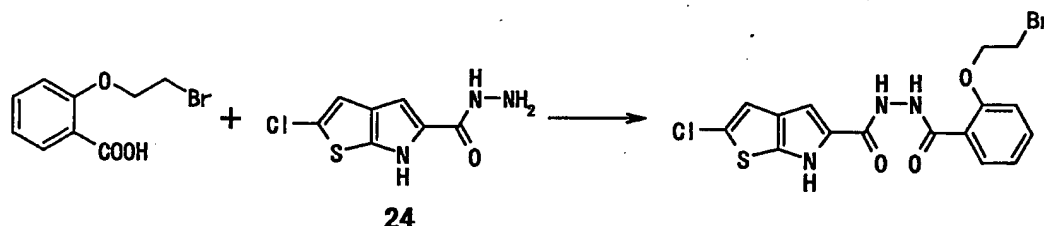
終夜攪拌した。反応混合物を濃縮した後、氷冷下で1N HClを加え、酸性とした。析出した固体を濾取し、表題化合物(590mg、収率55%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ 値、400MHz、DMSO- d_6)

- 5 3.78 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 4.37 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$),
7.03 (1H, dd, $J=7.4, 7.4\text{ Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.48 (1H, ddd, $J=1.8, 7.4, 7.6\text{ Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=1.8, 7.4\text{ Hz}$), 12.58 (1H, s).

c) 2-(2-ブロモエトキシ)安息香酸 N'-(2-クロロ-6H-チエノ

- 10 [2,3-b]ピロール-5-カルボニル)ヒドラジド

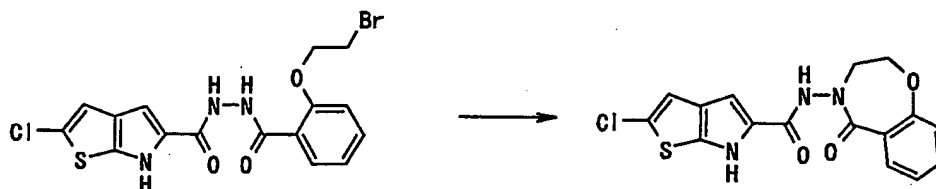


実施例1のd)と同様にして、2-(2-ブロモエトキシ)安息香酸(126mg)と化合物24(111mg)より、表題化合物(170mg、収率76%)をベージュ色結晶として得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (δ 値、300MHz、DMSO- d_6)

4.07 (2H, t, $J=5.5\text{ Hz}$), 4.45 (2H, t, $J=5.5\text{ Hz}$),
7.11-7.25 (4H, m), 7.54 (1H, ddd, $J=1.8, 7.3, 7.5\text{ Hz}$), 7.81 (1H, dd, $J=1.8, 7.7\text{ Hz}$), 9.92 (1H, brs), 10.51 (1H, brs), 12.04 (1H, brs).

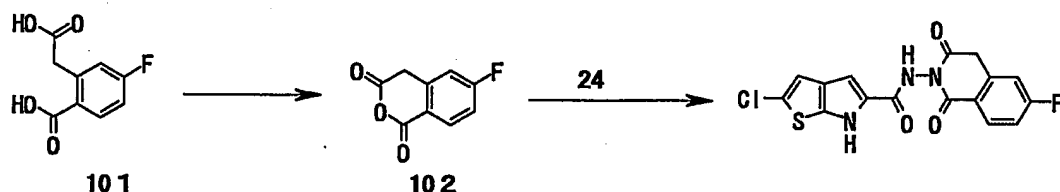
- 20 d) 2-クロロ-6H-チエノ[2,3-b]ピロール-5-カルボン酸 (5-オキソ-2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4-イル)アミド



- 2-(2-プロモエトキシ)安息香酸 N'-(2-クロロ-6H-チエノ [2, 3-b] ピロール-5-カルボニル) ヒドラジド (167 mg) をジメチルホルムアミド (DMF) (3.5 ml) に溶解し、これに炭酸カリウム (226 mg) と触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、80℃で終夜加熱攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 (112 mg、収率82%) を白色固体として得た。

実施例 3-4

- 2-クロロ-6H-チエノ [2, 3-b] ピロール-5-カルボン酸 (6-フルオロ-1, 3-ジオキソ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル) アミド

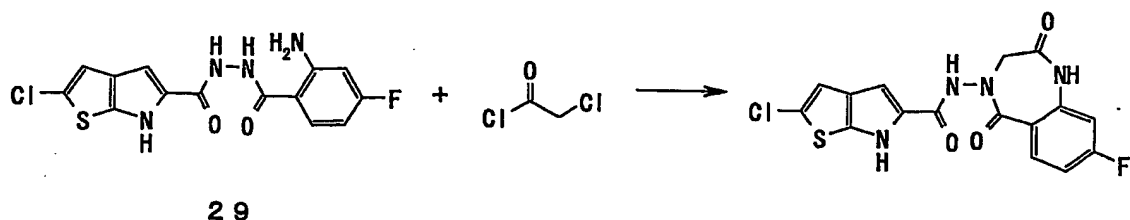


- WO 03/068743号に従い合成した化合物101 (300 mg) をアセトン6 ml に溶解した。この溶液にアセチルクロライド0.5 ml を加えて一晩攪拌した後、反応液を濃縮し、化合物102を得た。

化合物102を酢酸7 ml に溶解した後、化合物24を加え、130℃に昇温して3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水7 ml を加え、析出した固体をろ取し、減圧乾燥して表題化合物 (259 mg、53%) を白色固体として得た。

20 実施例 3-5

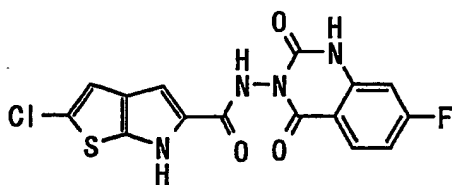
2-クロロ-6H-チエノ [2, 3-b] ピロール-5-カルボン酸 (8-フルオロ-2, 5-ジオキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-4-イル) アミド



- 化合物29 (335 mg) をTHF 20 ml、ピリジン0.5 ml からの混合溶媒に溶解した。この溶液を氷浴で冷却し、クロロアセチルクロリド0.1 mlを加え、室温で1.5時間攪拌した。この反応液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を1 N塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄した。この溶液を乾燥後、減圧濃縮して、油状物 (199.1 mg) を得た。この油状物をDMF 4 mlに溶解した後、ヨウ化ナトリウム10 mg、炭酸カリウム276 mgを加え、80℃に昇温して2時間攪拌した。この反応液に水を加え、有機物を酢酸エチル (60 ml) で抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥した。これを減圧濃縮して、得られた残渣にヘキサンを加えた。析出した固体をろ取り、減圧乾燥して表題化合物 (86.0 mg、22%) を白色固体として得た。

実施例 3-6

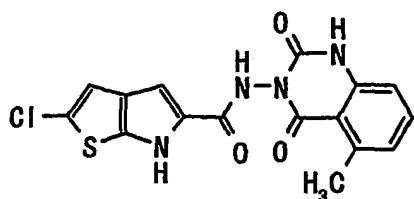
- 2-クロロ-6H-チエノ [2, 3-b] ピロール-5-カルボン酸 (7-フルオロ-2, 4-ジオキソ-1, 4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル) アミド



実施例 3 と同様の方法で化合物 29 より表題化合物を得た。

実施例 3-7

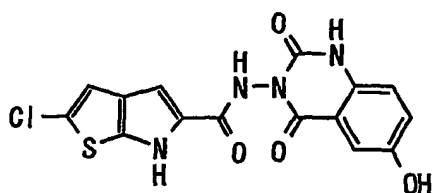
- 2-クロロ-6H-チエノ [2, 3-b] ピロール-5-カルボン酸 (5-メチル-2, 4-ジオキソ-1, 4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル) アミド



実施例 3 と同様にして表題化合物を得た。

実施例 3-8

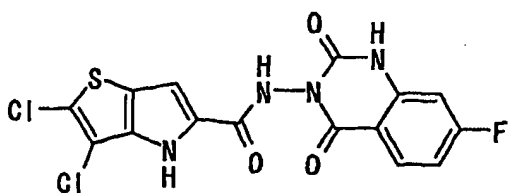
- 2-クロロ-6H-チエノ[2,3-b]ピロール-5-カルボン酸 (6-ヒドロキシ-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル) アミド



実施例 3-2 (または実施例 3) と同様にして表題化合物を得た。

実施例 3-9

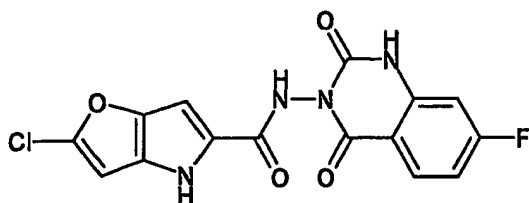
- 10 2,3-ジクロロ-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-カルボン酸 (7-フルオロ-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル) アミド



実施例 3 と同様にして、実施例 1 の化合物より表題化合物を得た。

15 実施例 3-10

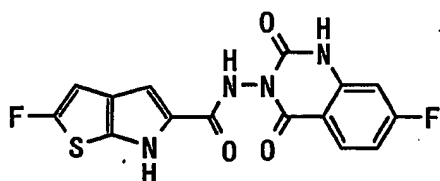
- 2-クロロ-4H-フロ[3,2-b]ピロール-5-カルボン酸 (7-フルオロ-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル) アミド



実施例 3 と同様な方法で表題化合物を得た。

実施例 3-11

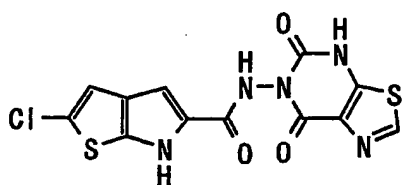
- 2-フルオロ-6H-チエノ[2,3-b]ピロール-5-カルボン酸 (7-フルオロ-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル) アミド



実施例 3 と同様な方法で表題化合物を得た。

実施例 3-12

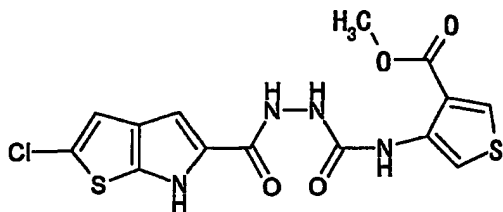
- 2-クロロ-6H-チエノ[2,3-b]ピロール-5-カルボン酸 (5,7-ジオキソ-4,7-ジヒドロ-5H-チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-6-イル) アミド



- WO 03/037864 および実施例 3 と同様な方法で化合物 24 より表題化合物を得た。

実施例 3-13

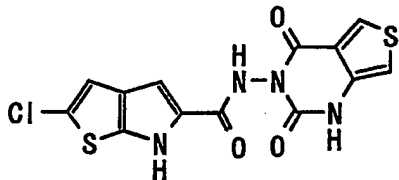
(2-クロロ-6H-チエノ[2,3-b]ピロール-5-カルボン酸) N'-(4-メトキシカルボニルチオフェン-3-アミノカルボニル) ヒドラジド



メチル 4-アミノチオフエン-3-カルボキシレート 塩酸塩 (291 mg) をクロロホルムに懸濁して氷浴で冷却した。この混合物に 2, 6-ルチジン (2,6-Lutidine) (0.58 ml)、トリホスゲン (149 mg) を順に加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌した。この混合物に化合物 24 (323 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に氷水と酢酸エチルを加えた。析出した固体をろ取した。この固体を減圧乾燥して表記化合物 (446 mg) を得た。

実施例 3-14

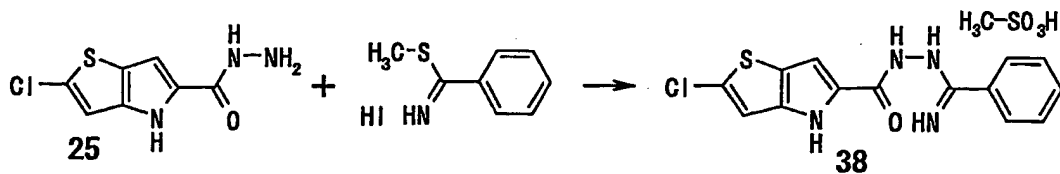
2-クロロ-6H-チエノ [2, 3-b] ピロール-5-カルボン酸 (2, 4-ジオキソ-1, 2-ジヒドロ-4H-チエノ [3, 4-d] ピリミジン-3-イル) アミド



実施例 3-13 で得られた化合物をメタノール (3 ml) に懸濁した。この混合物に 4 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.43 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。この混合物を氷冷し、6 N 塩酸水 (0.33 ml) を加えた。析出固体をろ取、水洗後、減圧乾燥して表記化合物 274 mg を淡黄色固体として得た。

実施例 4

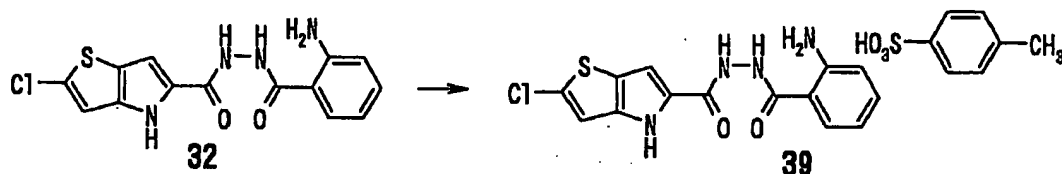
2-クロロ-4H-チエノ [3, 2-b] ピロール-5-カルボン酸 N'-(イミノフェニルメチル) ヒドラジン メタンスルホン酸塩



化合物 25 (62 mg) をメタノール (0.6 ml) に懸濁した。これにチオベンズイミド酸メチルエステルヨウ化水素酸塩 (83 mg) を加え、3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、得られた固体を水、続いてエーテルで洗浄した。この固体をメタノール (2.0 ml) に懸濁した。これにメ
 5 タンスルホン酸 (30 μ l) を加えると透明な溶液が得られた。この溶液にエーテルを加えると微細針状結晶が得られた。これを分離し、エーテルで洗浄後、減圧乾燥すると表題化合物 38 (94 mg, 80%) を白色結晶として得た。

実施例 4-2

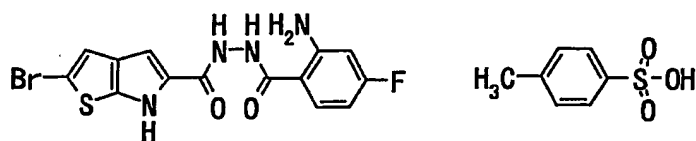
2-アミノ安息香酸 N' - (2-クロロ-4H-チエノ [3, 2-b] ピロー
 10 ル-5-カルボニル) ヒドラジン p-トルエンスルホン酸塩



実施例 1-4 で得られた化合物 32 (63.7 mg) を THF (5 ml) に懸濁し、これに p-トルエンスルホン酸一水和物 (54 mg) を加えた。得られた透明な溶液を放置すると針状結晶が析出した。これを分離し、エーテルで洗浄後、
 15 減圧乾燥して表題化合物 39 (86 mg, 89%) を得た。

実施例 4-3

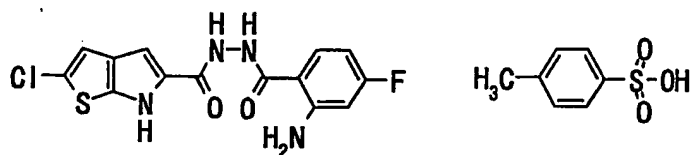
2-アミノ-4-フルオロ安息香酸 N' - (2-ブロモ-6H-チエノ [2, 3-b] ピロー
 ル-5-カルボニル) ヒドラジド p-トルエンスルホン酸塩



20 実施例 2 の f) 及び実施例 4-2 と同様にして、塩を調製して表題化合物を得た。

実施例 4-4

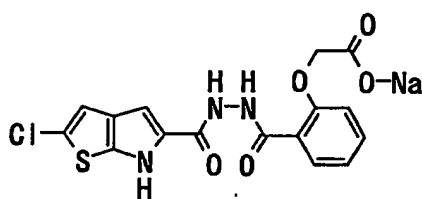
2-アミノ-4-フルオロ安息香酸 N' - (2-クロロ-6H-チエノ [2, 3-b] ピロー
 ル-5-カルボニル) ヒドラジド p-トルエンスルホン酸塩



実施例 2 の f) 及び実施例 4-2 と同様の方法で化合物 29 より表題化合物を得た。

実施例 4-5

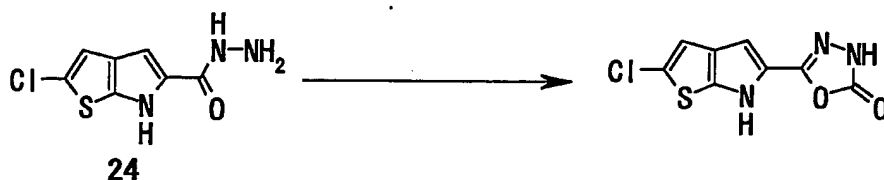
- 5 ナトリウム 2- {2- [N' - (2-クロロ-6H-チエノ [2, 3-b] ピロール-5-カルボニル) ヒドラジノカルボニル] フェノキシ} アセテート



実施例 2-7 の化合物を定法に従い、ナトリウム塩に変換し、表題化合物を得た。

10 実施例 5

- a) 5- (2-クロロ-6H-チエノ [2, 3-b] ピロール-5-イル) -3H-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン

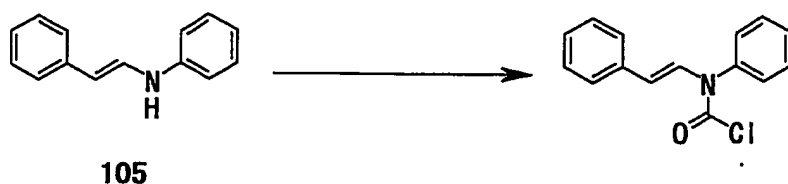


- 15 化合物 24 (265 mg) をジオキサン(50 ml)に溶解し、0℃に冷却した後、トリホスゲン(135 mg)を加えた。この反応液を室温に昇温して4時間攪拌した後、濃縮し、減圧乾燥して表題化合物 (245 mg、82%) を淡黄色個体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ 値、400 MHz、DMSO- d_6)

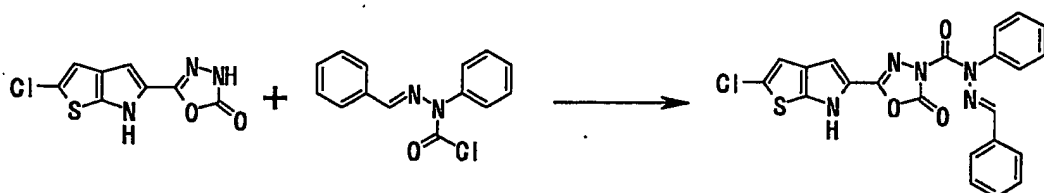
- 6.83 (1H, s), 7.16 (1H, s), 12.39 (1H, s), 12.43 (1H, s).

- b) N-フェニル-N-((E)-スチリル) カルバモイル クロリド



化合物 105 (1.99 g) をトルエン (40 ml) に溶解し、ピリジン (3 ml) を加え、氷冷した後、トリホスゲン (2.10 g) を加えた。この反応液を 130℃ に昇温して 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、不溶物を除去した。得られた溶液を濃縮し、減圧乾燥して表題化合物 (2.58 g、9%) を褐色固体として得た。

c) 5-(2-クロロ-6H-チエノ[2,3-b]ピロール-5-イル)-2-オキソ-[1,3,4]オキサジアゾール-3-カルボン酸 N-フェニル-N'-[1-フェニル-メチ-(E)-リデン]ヒドラジド



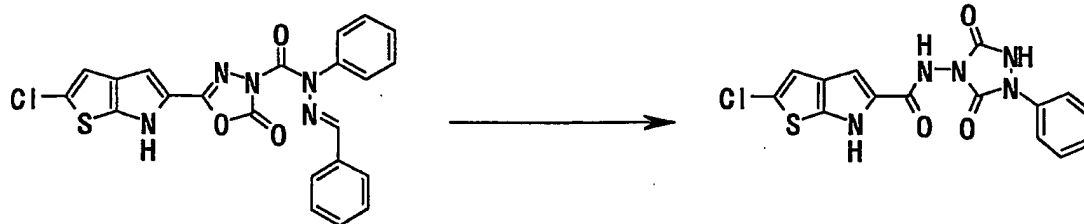
10

5-(2-クロロ-6H-チエノ[2,3-b]ピロール-5-イル)-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン (245 mg) を無水 DMF (4 ml) に溶解した。この溶液に 60% 水素化ナトリウム (44 mg) を加え、55℃ に昇温して 1 時間攪拌した。この反応液を氷冷し、N-フェニル-N'-((E)-スチリル)カルバモイルクロリド (285 mg) の酢酸エチル溶液 (2.5 ml) を加えた後、70℃ に昇温して 5 時間攪拌した。この反応液に水 20 ml を加え、酢酸エチル (20 ml) で抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 ml) で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 (221 mg) を褐色油状物として得た。

15

20

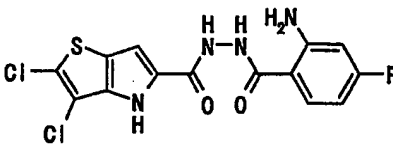
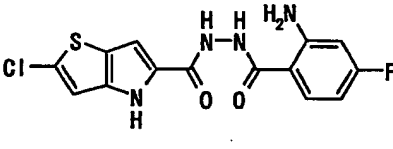
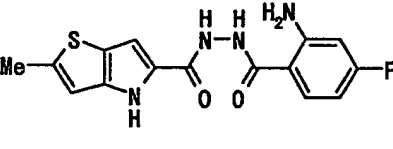
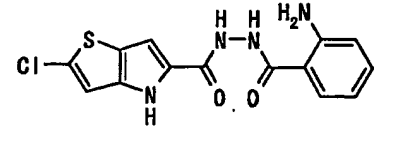
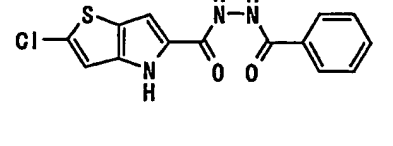
d) 2-クロロ-6H-チエノ[2,3-b]ピロール-5-カルボン酸 (3,5-ジオキソ-1-フェニル-[1,2,4]トリアゾリジン-4-イル)アミド



- 5-(2-chloro-6H-thieno[2,3-b]pyrolo[5,4-d]pyrazol-5-yl)-2-oxo-1,3,4-oxisazapazole-3-carboxylic acid N-phenyl-N'-[1-phenyl-2-methyl-(E)-hydrazide]
- 5 N'-[1-phenyl-2-methyl-(E)-hydrazide] (221 mg) was dissolved in ethanol (10 ml). To this solution, 6N hydrochloric acid (2 ml) was added, and the mixture was heated to 100°C and stirred for 3 hours. After cooling the reaction mixture to room temperature, the solid was filtered off, and the target compound (127 mg, 33%) was obtained as a solid.

The compound obtained as described above is shown in Tables 1 and 2.

表-1

実施例 No.	構造式	$^1\text{H-NMR}$
1		(δ 値, 400MHz, DMSO-d_6) 6.35(1H,m), 6.48(1H,dd,J=4.0,12.0Hz), 6.74(2H,brs), 7.23(1H,s), 7.65(1H,m), 10.17(1H,s), 10.25(1H,s), 12.60(1H,s).
1-2		(δ 値, 400MHz, DMSO-d_6) 6.36(1H,td,J=8.4Hz,2.5Hz), 6.50(1H,dd,J=11.6Hz,2.6Hz), 6.76(2H,s), 7.08(1H,s), 7.18(1H,d,J=4.2Hz), 7.67(1H,m), 10.12(1H,s), 10.18(1H,s), 11.99(1H,s).
1-3		(δ 値, 400MHz, DMSO-d_6) 2.50(3H,s), 6.34(1H,m), 6.47(1H,dd,J=4.0,12.0Hz), 6.69(1H,s), 6.73(2H,brs), 7.09(1H,s), 7.64(1H,m), 10.02(1H,s), 10.08(1H,s), 11.60(1H,s).
1-4		(δ 値, 400MHz, DMSO-d_6) 6.39(2H,s), 6.54(1H,m), 6.74(1H,m), 6.76(1H,s), 7.08(1H,s), 7.19(2H,m), 7.58(1H,m), 10.09(1H,brs), 10.17(1H,s), 11.99(1H,s).
1-5		(δ 値, 400MHz, DMSO-d_6) 7.08(1H,s), 7.19(1H,s), 7.52-7.59(3H,m), 7.91(2H,m), 10.39(2H,m), 12.0(1H,m).

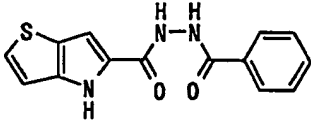
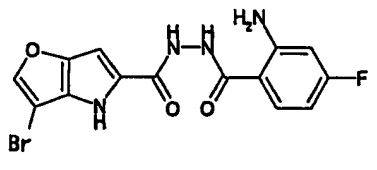
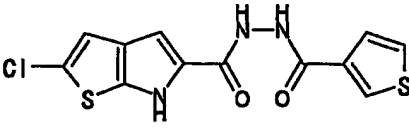
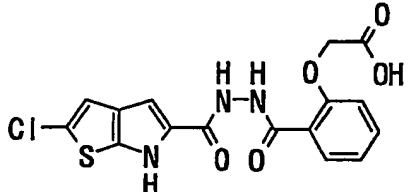
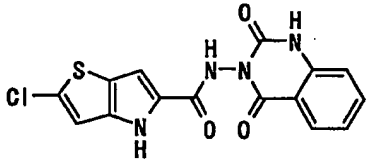
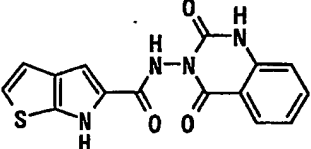
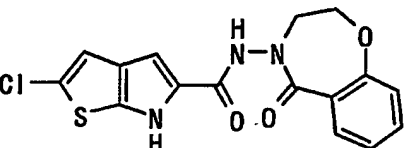
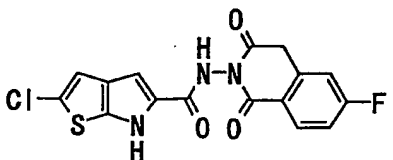
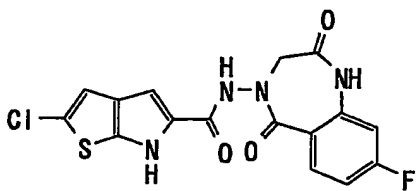
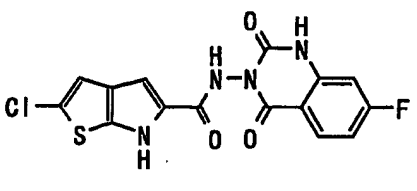
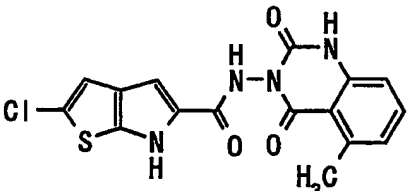
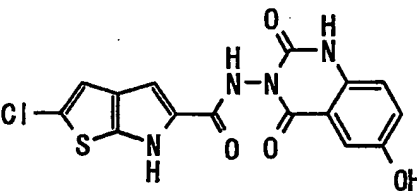
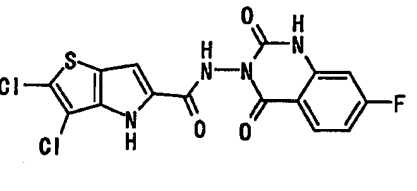
1-6		<p>(δ值, 400MHz, DMSO-d_6)</p> <p>6.99(1H,d,J=5.3Hz), 7.24(1H,s), 7.45(1H,d,J=5.3Hz), 7.51-7.63(3H,m), 7.94(2H,m), 10.27(1H,s), 10.45(1H,s), 11.86(1H,s).</p>
1-7		<p>(δ值, 400MHz, DMSO-d_6)</p> <p>6.36 (1H, t, J = 4.2 Hz), 6.50 (1H, dd, J = 11.8, 2.6 Hz), 6.75 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.8, 7.0 Hz), 7.92 (1H, s), 10.04 (1H, s), 10.11 (1H, s), 11.96 (1H, s).</p>

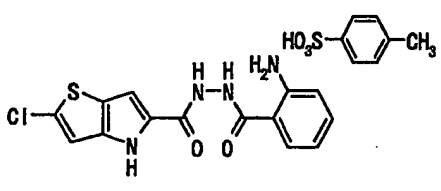
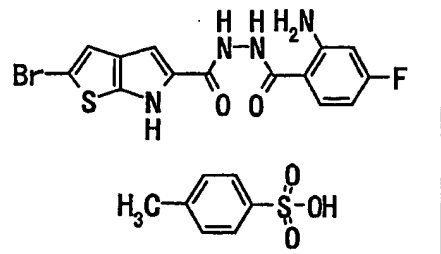
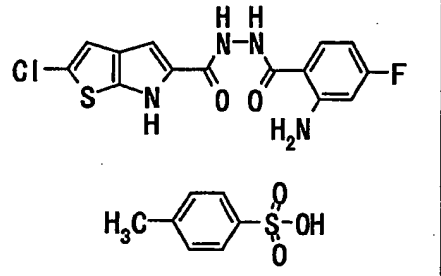
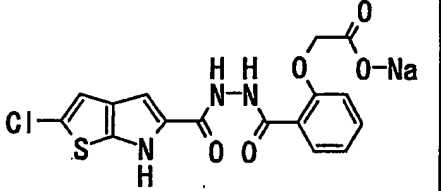
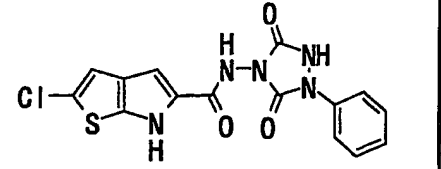
表-2

実施例 No.	構造式	¹ H-NMR
2		(δ 値, 400MHz, DMSO-d ₆) 6.34(1H,m), 6.48(1H,dd,J=4.0,12.0Hz), 6.74(2H,brs), 7.10(1H,s), 7.18(1H,s), 7.64(1H,m), 10.11(1H,s), 10.16(1H,s), 12.04(1H,s).
2-2		(δ 値, 400MHz, DMSO-d ₆) 6.43(2H,brs), 6.55(1H,dd,J=7.5,7.5Hz), 6.74(1H,d,J=8.4Hz), 7.06(2H,m).7.16- 7.22(2H,m), 7.60(1H,d,J=8.1Hz), 10.09(2H,s), 12.01(1H,s).
2-3		(δ 値, 400MHz, DMSO-d ₆) 2.21 (3H, s), 5.55 (2H, s), 6.39 (1H, d, J = 6.2 Hz), 6.52 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.97 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.17-7.23 (2H, m), 10.09 (1H, s), 10.41 (1H, s), 12.09 (1H, s).
2-4		(δ 値, 400MHz, DMSO-d ₆) 6.37 (1H, td, J = 8.5, 2.3 Hz), 6.51 (1H, dd, J = 11.9, 2.4 Hz), 6.75 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.14 (1H, s), 7.67 (1H, t, J = 7.5 Hz), 10.10 (2H, s), 11.92 (1H, s).
2-5		(δ 値, 400MHz, DMSO-d ₆) 7.05 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.59 (1H, q, J = 9.3 Hz), 7.80 (1H, brs), 7.93 (1H, dt, J = 13.4, 4.6 Hz), 10.95 (3H, brs).

2-6		(δ 値, 400MHz, DMSO- d_6) 7.12 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.20 (1H, s), 7.57 (1H, dd, $J = 5.1, 0.9$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 2.6, 1.3$ Hz), 8.26 (1H, dd, $J = 1.4, 0.7$ Hz), 10.26 (1H, s), 10.28 (1H, s), 12.04 (1H, s).
2-7		(δ 値, 400MHz, DMSO- d_6) 4.90 (2H, s), 7.10-7.15 (3H, m), 7.24 (1H, s), 7.53 (1H, m), 7.88 (1H, m), 10.20 (1H, s), 10.37 (1H, s), 12.00 (1H, s), 13.32 (1H, s).
3		(δ 値, 400MHz, DMSO- d_6) 7.10 (1H, s), 7.27 (3H, m), 7.74 (1H, m), 7.97 (1H, m), 10.93 (1H, m), 11.72 (1H, m), 12.08 (1H, m).
3-2		(δ 値, 400MHz, DMSO- d_6) 7.08-7.13 (2H, m), 7.24-7.31 (3H, m), 7.75 (1H, m), 7.99 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 10.84 (1H, s), 11.73 (1H, s), 12.13 (1H, s).
3-3		(δ 値, 300MHz, DMSO- d_6) 3.85 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.54 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 7.08-7.22 (4H, m), 7.54 (1H, ddd, $J = 1.8, 7.3, 7.3$), 7.78 (1H, dd, $J = 1.8, 7.7$ Hz), 10.88 (1H, brs), 12.06 (1H, brs).
3-4		(δ 値, 400MHz, DMSO- d_6) 4.43 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 4.50 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 7.20-7.24 (2H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 8.14 (1H, dd, $J = 5.6, 8.8$ Hz), 10.85 (1H, s), 12.09 (1H, s).

3-5		(δ 值, 400MHz, DMSO- d_6) 4.15 (2H, s), 6.96 (1H, dd, $J = 10.2, 2.3$ Hz), 7.10-7.15 (2H, m), 7.21 (1H, s), 7.86 (2H, dd, $J = 8.8, 6.5$ Hz), 10.69 (1H, s), 11.04 (1H, s), 12.05 (1H, s).
3-6		(δ 值, 400MHz, DMSO- d_6) 6.99 (1H, dd, $J = 9.7, 2.3$ Hz), 7.13 (1H, td, $J =$ 8.7, 2.5 Hz), 7.21(1H,s), 7.22 (1H, s), 8.05 (1H, dd, $J = 8.8, 6.0$ Hz), 10.93 (1H, s), 11.87 (1H, s), 12.13 (1H, s).
3-7		(δ 值, 400MHz, DMSO- d_6) 2.66 (3H, s), 7.05 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.19 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.56 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 10.81 (1H, s), 11.58 (1H, s), 12.10 (1H, s).
3-8		(δ 值, 400MHz, DMSO- d_6) 7.11 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.19-7.21 (2H, m), 7.23 (1H, s), 7.29 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 9.76 (1H, s), 10.85 (1H, s), 11.47 (1H, s), 12.11 (1H, s).
3-9		(δ 值, 400MHz, DMSO- d_6) 6.99 (1H, dd, $J = 2.3, 9.7$ Hz), 7.13 (1H, m), 7.34 (1H, s), 8.05 (1H, dd, $J = 6.0, 8.8$ Hz), 11.02 (1H, s), 11.88 (1H, s), 12.70 (1H, s).

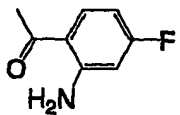
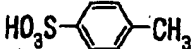
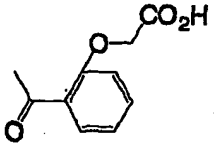
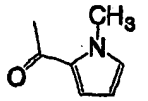
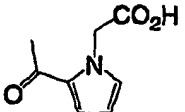
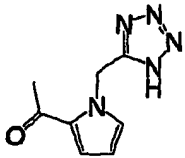
3-10		(δ 値, 400MHz, DMSO- d_6) 6.72 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 6.95-7.02 (2H, m), 7.13 (1H, td, $J = 8.8, 2.3$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 8.8, 6.0$ Hz), 10.78 (1H, s), 11.74 (1H, s), 11.85 (1H, s).
3-11		(δ 値, 400MHz, DMSO- d_6) 6.87 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 9.7, 2.3$ Hz), 7.13 (1H, td, $J = 8.7, 2.2$ Hz), 7.22 (1H, s), 8.05 (1H, dd, $J = 8.8, 6.0$ Hz), 10.87 (1H, s), 11.86 (1H, s), 12.04 (1H, s).
3-12		(δ 値, 400MHz, DMSO- d_6) 7.19 (1H, s), 7.23 (1H, s), 8.77 (1H, s), 10.91 (1H, s), 12.14 (1H, s), 12.65 (1H, s).
3-13		(δ 値, 400MHz, DMSO- d_6) 3.76(3H,s), 7.11(1H,s), 7.23(1H,s), 7.71 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 8.97(1H,brs), 9.47(1H,s), 10.23(1H,s), 12.05(1H,s).
3-14		(δ 値, 400MHz, DMSO- d_6) 6.95 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.19(1H,s), 7.22(1H,s), 8.53 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 10.79 (1H, s), 11.50 (1H, s), 12.10 (1H, s).
4		(δ 値, 400MHz, DMSO- d_6) 2.30(3H,s), 7.14(1H,s), 7.25(1H,s), 7.69(2H,m), 7.83(3H,m), 9.62(1H,m), 10.00(1H,m), 11.03(1H,m), 11.72(1H,m), 12.19(1H,m).

4-2		<p>(δ値, 400MHz, DMSO-d_6)</p> <p>2.33(3H,s), 5.60(2H,m), 6.69(1H,m), 6.84(1H,m), 7.08-7.16(5H,m), 7.46(2H,m), 7.66(1H,m), 10.25(2H,m), 12.0(1H,m).</p>
4-3		<p>(δ値, 400MHz, DMSO-d_6)</p> <p>2.29 (3H, s), 6.37 (1H, td, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 6.50 (1H, dd, $J = 11.8, 2.6$ Hz), 7.10-7.11 (3H, m), 7.29 (1H, s), 7.47 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.66 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 10.10 (1H, s), 10.14(1H, s), 12.01 (1H, s).</p>
4-4		<p>(δ値, 400MHz, DMSO-d_6)</p> <p>2.29 (3H, s), 6.35-6.53 (2H, m), 7.10-7.12 (3H, m), 7.20 (1H, s), 7.48 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 8.6, 6.7$ Hz), 10.12 (1H, s), 10.16 (1H, s), 12.02 (1H, s).</p>
4-5		<p>(δ値, 400MHz, DMSO-d_6)</p> <p>4.42 (2H, s), 7.03 (1H, dd, $J = 5.6, 12.5$Hz), 7.10-7.22 (3H, m), 7.43 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 10.18 (1H, s), 12.03 (1H, s), 12.48 (1H, s).</p>
5		<p>(δ値, 400MHz, DMSO-d_6)</p> <p>7.20-7.28 (3H, m), 7.47-7.54 (2H, m), 7.58- 7.62 (2H, m), 11.13 (1H, s), 11.70 (1H, s), 12.35 (1H, s).</p>

実施例 5-2 ~ 5-5

実施例 1 ~ 1-7 および 2 ~ 2-7 ならびに実施例 5 と同様な方法またはこれに準じる方法にて、実施例 5-2 ~ 5-5 の化合物を得ることができる。得られる化合物を表 3 に示した。

表-3

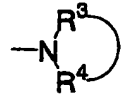
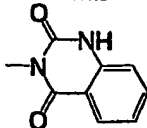
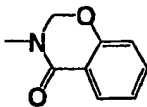
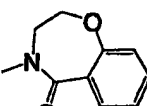
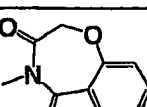
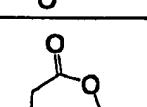
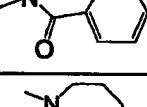
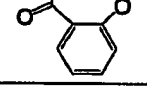
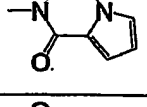
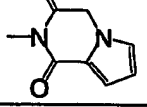
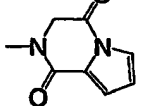
実施例 No	-G ₁ -G ₂ -G ₃ -	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	塩
5	-S-CH=CH-	H	H	H		
5-2	-S-CH=CH-	H	H	H		-
5-3	-S-CH=CH-	H	H	H		-
5-4	-S-CH=CH-	H	H	H		-
5-5	-S-CH=CH-	H	H	H		-

5

実施例 6 ~ 6-14

実施例 3 ~ 3-14 と同様な方法またはこれに準じる方法にて、実施例 6 ~ 6-14 の化合物を得ることができる。得られる化合物を表 4 に示した。

表-4

実施例 No.	-G ₁ -G ₂ -G ₃ -	R ¹	R ²	
6	-CH=C(Cl)-S-	H	H	
6-2	-CH=C(Cl)-S-	H	H	
6-3	-CH=C(Cl)-S-	H	H	
6-4	-CH=C(Cl)-S-	H	H	
6-5	-CH=C(Cl)-S-	H	H	
6-6	-CH=C(Cl)-S-	H	H	
6-7	-CH=C(Cl)-S-	H	H	
6-8	-CH=C(Cl)-S-	H	H	
6-9	-CH=C(Cl)-S-	H	H	
6-10	-CH=C(Cl)-S-	H	H	

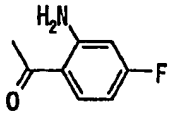
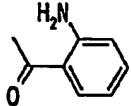
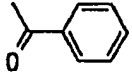
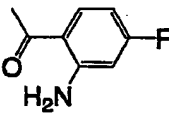
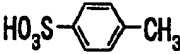
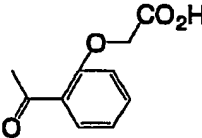
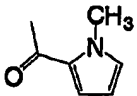
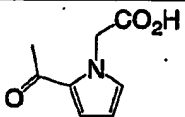
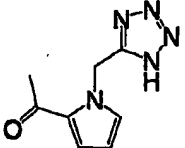
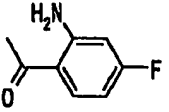
6-11	$-\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})-\text{S}-$	H	H	
6-12	$-\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})-\text{S}-$	H	H	
6-13	$-\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})-\text{S}-$	H	H	
6-14	$-\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})-\text{S}-$	H	H	

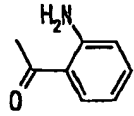
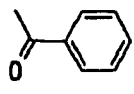
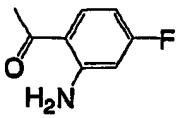
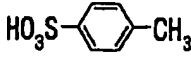
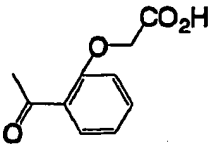
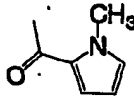
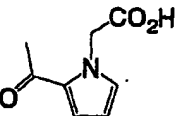
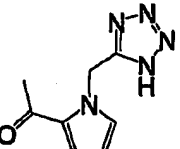
実施例 7 ～ 7 - 1 6

実施例 1 ～ 1 - 7 および 2 ～ 2 - 7 と同様な方法またはこれに準じる方法にて、
実施例 7 ～ 7 - 1 6 の化合物を得ることができる。得られる化合物を表 5 に示し

5 た。

表-5

実施例 No.	-G ₁ -G ₂ -G ₃ -	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	塩
7	-O-C(Cl)=CH-	H	H	H		-
7-2	-O-C(Cl)=CH-	H	H	H		-
7-3	-O-C(Cl)=CH-	H	H	H		-
7-4	-O-C(Cl)=CH-	H	H	H		
7-5	-O-C(Cl)=CH-	H	H	H		-
7-6	-O-C(Cl)=CH-	H	H	H		-
7-7	-O-C(Cl)=CH-	H	H	H		-
7-8	-O-C(Cl)=CH-	H	H	H		-
7-9	-O-CH=C(Br)-	H	H	H		-

7-10	-O-CH=C(Br)-	H	H	H		-
7-11	-O-CH=C(Br)-	H	H	H		-
7-12	-O-CH=C(Br)-	H	H	H		
7-13	-O-CH=C(Br)-	H	H	H		-
7-14	-O-CH=C(Br)-	H	H	H		-
7-15	-O-CH=C(Br)-	H	H	H		-
7-16	-O-CH=C(Br)-	H	H	H		-

薬理試験

試験例（１） 肝グリコーゲンホスホリラーゼ活性の測定方法

グリコーゲンホスホリラーゼ活性の測定は、逆反応、すなわちグリコーゲンホスホリラーゼがG 1-Pをグリコーゲンに合成する反応の際に生成するリン酸濃度を測定することにより行った。ヒト肝グリコーゲンホスホリラーゼの酵素液として、リコンビナントヒト肝グリコーゲンホスホリラーゼを強制発現させたSf9細胞の細胞破碎液を1mMイミダゾール塩酸緩衝液（pH7.0, 0.2mM PMSF, 250mM NaCl, 0.025%BSA含有）にて蛋白量80μg/mLに希釈したものを用いた。基質液として、25mM Tris-HCl緩衝液（pH7.2, 250mM KCl, 6.25mM MgCl₂, 6.25mM EGTA, 1.25mM glucose-1-phosphate,

2. 5mg/ml glycogen, 7.5mM glucose含有)を用いた。被験薬は0.5%ジメチルスルホキシド(DMSO)にて溶解した。被験薬10 μ lと基質液20 μ lの混合液に酵素液20 μ lを加えることにより酵素反応を開始させた。コントロールとして、被験薬の代りに0.5%DMSOを加えた。酵素を加えないものをブランクとした。室温で60分間反応させ、マラカイトグリーン液を50 μ l加え、さらに室温で20分間反応させた後、650nmにおける吸光度を測定した。ブランクにはマラカイトグリーン液と同時に酵素液を加え、同様に測定した。被験薬の阻害率(%)は、 $(\text{コントロールの値} - \text{被験薬の値}) / (\text{コントロール値} - \text{ブランク値}) \times 100 (\%)$ により算出した。

上記試験例の試験結果を表6に示した。

表-6

実施例No.	H L G P aに対する酵素阻害活性
2-2	+
3-2	+

H L G P aに対する酵素阻害活性は、IC50 (nM) が100nM以上1000nM未満の場合を+、100nM未満を++で示した。

15

試験例(2) 肝グリコーゲンホスホリラーゼ活性の測定方法

グリコーゲンホスホリラーゼ活性の測定は、順反応系を用いた方法によっても行った。

- 順反応系を用いたグリコーゲンホスホリラーゼ活性の測定は、以下の方法で行った。グリコーゲンホスホリラーゼにより、グリコーゲンから生成されるグルコース-1-ホスフェート (glucose-1-phosphate) を、ホスホグルコムターゼ (phosphoglucomutase) 及びグルコース-6-ホスフェート デヒドロゲナーゼ [glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH)] を用いてリン酸転移反応、
- 25 脱水素反応させ、グルコノ- δ -ラクトン 6-ホスフェート (glucono- δ -lactone 6-phosphate) に変換した。このとき、G6

PDHの脱水素反応に際してNADPから生成されるNADPHを検出した。

ヒト肝グリコーゲンホスホリラーゼの酵素液として、リコンビナントヒト肝グリコーゲンホスホリラーゼを強制発現させたSf9細胞の細胞破碎液を100 mmol/L BES緩衝液 (pH 6.8, 2 mmol/L EDTA含有) にて希釈したものを用いた。基質液として、リン酸緩衝液 (16 mmol/L KH_2PO_4 、24 mmol/L Na_2HPO_4 含有) を用いた。8 U/mL ホスホグルコムターゼ (phosphoglucomutase)、60 U/mL G6PDH混液はBES緩衝液にて調製した。反应用緩衝液 (1.4 mmol/L NADP, 30 mmol/L MgCl_2 , 8 $\mu\text{mol/L}$ グルコース-1, 6-ジホスフェート (Glucose-1, 6-diphosphate), 8 mg/mL グリコーゲン, 40 mmol/L BES, 0.8 mmol/L EDTA含有) 及び、グルコース溶液 (75 mmol/L グルコース, 100 mmol/L BES, 2 mmol/L EDTA含有) をそれぞれ調製した。被験物質は1% DMSO含有水溶液に溶解した。

15 グルコース溶液20 μL 、基質液20 μL 、反应用緩衝液100 μL 、被験物質20 μL の混合液に、リコンビナントヒト肝グリコーゲンホスホリラーゼ溶液20 μL 及びホスホグルコムターゼ (Phosphoglucomutase)、G6PDH混液20 μL を添加することにより酵素反応を開始させた。コントロールとして、被験物質の代わりに1% DMSO含有水溶液を添加した。基質を20
20 を加えないものをブランクとした。反応開始後、直ちに340 nmにおける吸光度を測定した。室温で75分間反応させた後、340 nmにおける吸光度を再び測定した。75分間の吸光度変化量からブランクを引いた値を酵素活性とした。

被験物質の阻害率 (%) は、「 $(1 - (\text{被験物質の酵素活性}) / (\text{コントロールの酵素活性})) \times 100$ 」により算出した。

25 IC_{50} 値は、阻害率50%を挟む、前後の濃度の点より直線式を算出し、阻害率50%との交点から得られる濃度より算出した。

上記試験例の試験結果を表7に示した。

表-7

実施例No.	HLGPaに対する 酵素阻害活性	実施例No.	HLGPaに対する 酵素阻害活性
1	++	3-6	++
1-2	+	3-7	++
1-5	+	3-8	++
1-7	+	3-9	++
2	++	3-10	++
2-3	++	3-11	++
2-4	++	3-12	++
2-5	++	3-13	+
2-6	++	3-14	++
2-7	++	4-2	+
3	+	4-3	++
3-3	+	4-4	++
3-4	++	4-5	++
3-5	++	5	+

HLGPaに対する酵素阻害活性は、IC₅₀ (nM) が100 nM以上1000 nM未満の場合を+、100 nM未満を++で示した。

試験例（３）血漿グルコース濃度の測定方法

- 肥満型糖尿モデルである d b / d b マウスを用いて、本発明化合物（１）が血漿中グルコース濃度に与える影響を調べた。d b / d b マウス（１０～１５週齢）の血漿中グルコース濃度を測定し、各群の血漿中グルコース濃度の平均値に差がないように、１群５匹に群分けした。４時間絶食後、d b / d b マウスに実施例化合物あるいは溶媒（０．５％メチルセルロース）を経口投与し、投与１及び３時間後の血漿中グルコース濃度を測定した。実施例化合物の血糖低下作用の評価は、各時間毎に溶媒投与群と実施例化合物投与群との間で有意差検定をすることにより行った（D u n n e t t 検定）。

上記試験例の試験結果を以下の表８に示した。

表- 8

実施例 N o .	血糖低下作用	実施例 N o .	血糖低下作用
2 - 4	++	3 - 6	++
2 - 5	++	3 - 7	++
3 - 4	++	3 - 1 0	++
3 - 5	++	3 - 1 4	++

血糖低下作用は、最小有効用量が 1 0 0 m g / k g 以下のときは＋、さらに 1 0 m g / k g 以下のときは++で示した。

15

産業上の利用可能性

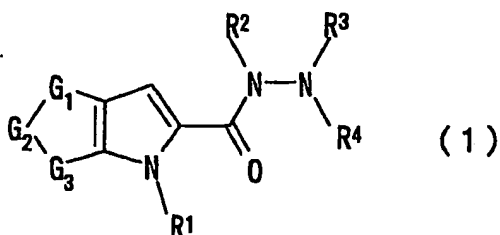
上記試験から明らかとなり、本発明の新規化合物及びその医薬上許容される塩は、ヒト肝グリコーゲンホスホリラーゼを強く抑制した。このような作用機序を有することから、本発明化合物（１）は、糖尿病治療薬として有用である。

- また、本発明化合物は他の糖尿病治療薬又は高脂血症治療薬との併用において有用である。

本願は日本で出願された特願 2 0 0 3 - 1 7 7 2 1 3 を基礎としており、その内容は本明細書中に全て包含されるものである。

請求の範囲

1. 一般式 (1)



5 [式中、

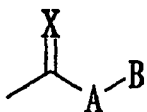
R^1 は、水素原子又はアシル基であり；

R^2 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり；

R^3 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり；

10 $-G_1-G_2-G_3-$ は、 $-S-C(R^5)=C(R^6)-$ 、 $-C(R^5)=C(R^6)-S-$ 、 $-O-C(R^5)=C(R^6)-$ 、 $-C(R^5)=C(R^6)-O-$ 、 $-N(R^7)-C(R^5)=C(R^6)-$ 、 $-C(R^5)=C(R^6)-N(R^7)-$ 、 $-N=C(R^5)-S-$ 又は $-S-C(R^5)=N-$ であり（ここで、 R^5 及び R^6 は、同一または異なって、独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、シアノ基、アシル基、アラキルオキシ基又はチアゾリル基（該チアゾリル基は、 C_{1-6} アルキル基又はアミノ基で置換されてもよい）であり、 R^7 は、水素原子又はアシル基である）；

R^4 は、

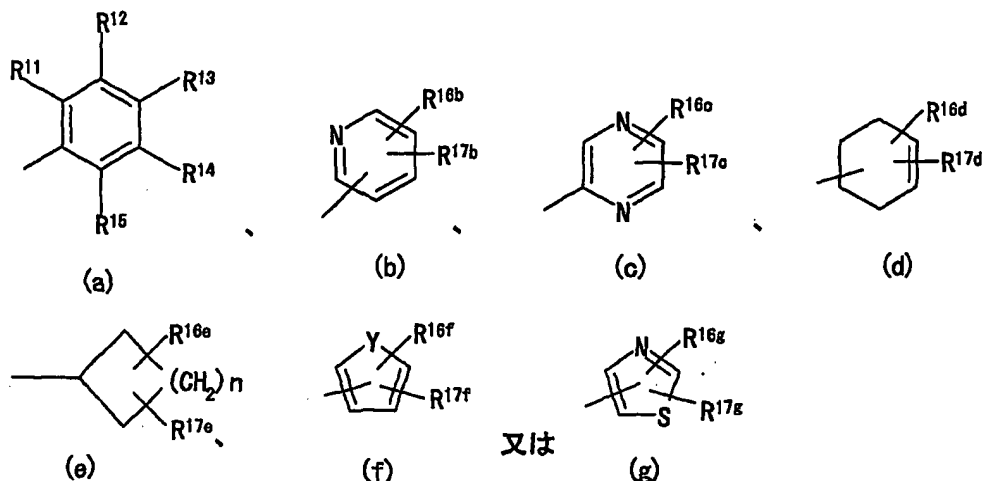


20 {ここで、 $=X$ は、 $=O$ 、 $=S$ 又は $=NH$ であり；

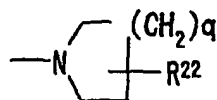
Aは、 $-N(R^8)-$ （ここで、 R^8 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は置換基を有していてもよいアリール基である）、 $-C(R^9)(R^{10})-$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は同一又は異なって、独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-}

₆アルキル基、C₁₋₆ヒドロキシアルキル基、C₂₋₇アルコキシカルボニルアミノ基又はアシルアミノ基であるか、あるいはR⁹及びR¹⁰が隣接する炭素原子と一緒にあって、C₃₋₇シクロアルキル基を形成してもよい)、-(CH₂)_m-NH- (ここで、mは1~4の整数である)、-CO-又は単結合であり；

5 Bは、

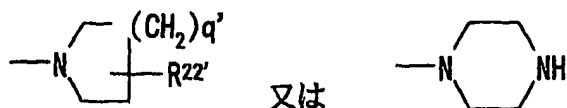


- (ここで、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴及びR¹⁵は、同一又は異なって、独立して、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ニトロ基、水酸基、シアノ基、ハロアルキル基、アラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、アリールオキシ基、テトラゾリル基、トリアゾリル基、-(CH₂)_p-CO-R¹⁹ (ここで、pは0又は1~4の整数であり、R¹⁹は置換基を有していてもよいアリール基、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基又は-N(R²⁰)(R²¹) (ここで、R²⁰及びR²¹は、同一又は異なって、独立して、水素原子、C₁₋₆アルキル基、アラルキル基又はC₃₋₁₃アルコキシカルボニルアルキル基
- 15 であるか、或いはR²⁰及びR²¹が隣接する窒素原子と一緒にあって、



(ここで、qは1~3の整数であり、R²²は水素原子、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、アミノ基、C₂₋₁₂ジアルキルアミノ基又はC₂₋₇アルコキシカルボニルアミノ基である)を形成してもよい)である)、-O-(CH₂)_r-R²³ (こ

ここで、 r は 1～4 の整数であり、 R^{23} は水酸基、アミノ基、 C_{2-7} アルキルカルボニルオキシ基又は $-CO-R^{24}$ (ここで、 R^{24} は水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基又は $-N(R^{25})(R^{26})$ (ここで、 R^{25} 及び R^{26} は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又はアラルキル基であるか、或いは R^{25} 及び R^{26} が隣接する窒素原子と一緒にあって、



(ここで、 q' 及び $R^{22'}$ はそれぞれ q 及び R^{22} と同義である) を形成してもよい) である)、 $-O-CO-R^{27}$ (ここで、 R^{27} は C_{1-6} アルキルアミノ基又は C_{2-12} ジアルキルアミノ基である)、又は $-N(R^{28})(R^{29})$ (ここで、 R^{28} 及び R^{29} は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、アシル基、 $-(CH_2)_{p'}-COO-R^{30}$ (ここで、 p' は p と同義であり、 R^{30} は水素原子、置換基を有していてもよいアリール基又は C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、水酸基、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよいアリール基、モルホリノ基又はカルボキシル基で置換されてもよい) である)、 $-CON(R^{31})(R^{32})$ (ここで、 R^{31} 及び R^{32} は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は置換基を有していてもよいアリール基である)、 $-CO-R^{33}$ (ここで、 R^{33} は C_{1-6} アルキル基又は置換基を有していてもよいアリール基である) 又は $-CO-(CH_2)_{r'}-R^{34}$ (ここで、 r' は r と同義であり、 R^{34} は C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{2-12} ジアルキルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシ基又は C_{2-7} アルキルカルボニルオキシ基である) であり、

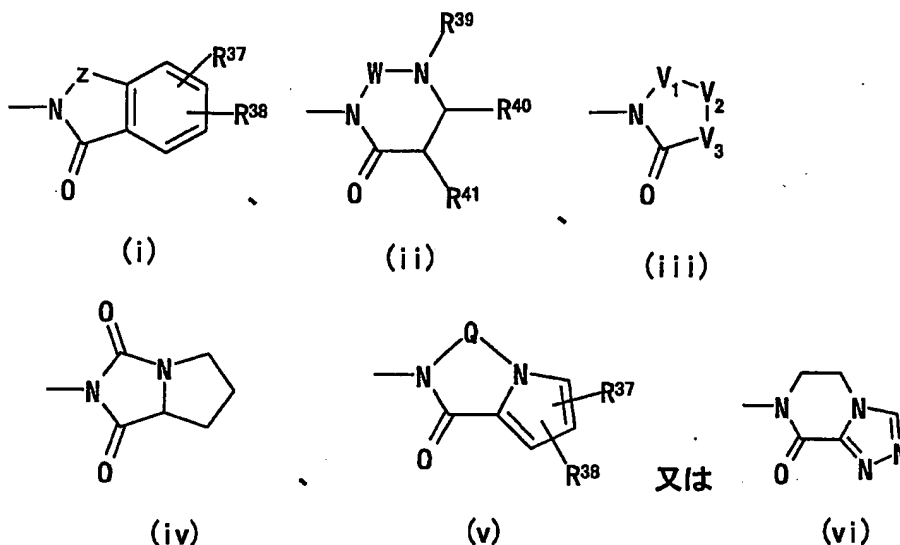
$R^{16b} \sim R^{16g}$ 及び $R^{17b} \sim R^{17g}$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、アミノ基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 $-COOR^{35}$ (ここで、 R^{35} は、同一又は異なって、水素原子又は C_{1-6} アルキル基である) 又は $-CON(R^{31'})(R^{32'})$ (ここで、 $R^{31'}$ 及び $R^{32'}$ は R^{31} 及び R^{32} と同義である) であり、

Y は、 $-S-$ 、 $-O-$ 又は $-N(R^{36})-$ (ここで、 R^{36} は水素原子又は C_{1-6}

₆アルキル基（該C₁₋₆アルキル基は、カルボキシ基又はテトラゾリル基で置換されてもよい）である）であり、

nは0又は1～4の整数である）である} であるか、あるいは

R³及びR⁴が隣接する窒素原子と一緒にあって



5

{ここで、R³⁷及びR³⁸は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、アミノ基、ニトロ基、水酸基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、C₂₋₇ハロアルキルカルボニルアミノ基又は-O-CO-R⁴²（ここで、R⁴²は、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルアミノ基又はC₂₋₁₂ジアルキルアミノ基である）であり；

10

Zは、-CH₂-CH₂-, -C(R⁴³)=CH-, -C(R^{43'})=N-, -N=N-, -CO-, -CO-CH₂-, -CO-O-, -CO-CH₂-O-, -CH₂-CO-NH-, -C(R^{43''})(R⁴⁴)-N(R⁴⁵)-（ここで、R⁴³、R^{43'}、R^{43''}及びR⁴⁴は、同一又は異なって、水素原子、C₁₋₆アルキル

15

基又は置換基を有していてもよいアリール基であり、R⁴⁵は、水素原子、C₁₋₆アルキル基（当該C₁₋₆アルキル基はカルボキシ基又はC₂₋₇アルコキシカルボニル基で置換されてもよい）又はC₂₋₇アルコキシカルボニル基である）、

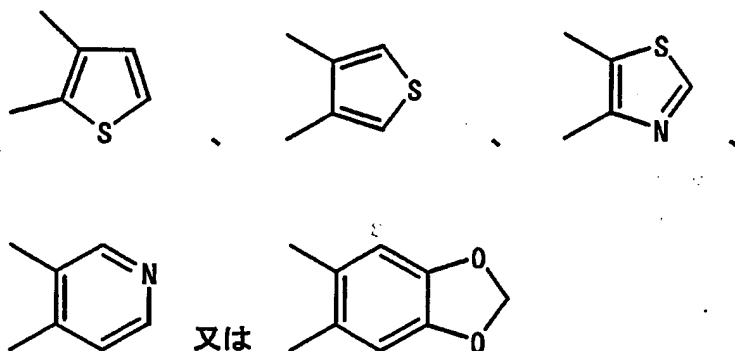
-C(=U)-N(R⁴⁸)-（ここで、=Uは=O又は=Sであり、R⁴⁸はR⁴⁵と同義である）又は-(CH₂)_s-O-（式中、sは1～3の整数であり、

メチレン基はオキシ基で置換されていてもよい）であり（但し、各基は式(i)

の縮合環上の窒素原子と隣接する原子を左端に記載する)；

R^{39} は、水素原子、置換基を有していてもよいアリール基又はヘテロ環基であり；

- 5 R^{40} 及び R^{41} は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又は C_{2-7} アルコキシカルボニル基であるか、あるいは R^{40} 及び R^{41} が隣接する炭素原子と一緒にあって、



を形成してもよく；

- 10 Q は $-(CH_2)_t-$ (式中、 t は2または3であり、メチレン基はオキシ基で置換されていてもよい)、 $-CO-NH-CH_2-$ 又は $-CH_2-NH-CO-$ であり；

W は $-CO-$ 、 $-CS-$ 又は $-CH_2-$ であり；

V_1 は $-CO-$ 、 $-CS-$ 又は $-CH_2-$ であり；

- 15 V_2 は $-O-$ 、 $-CH_2-$ 又は $-N(R^{46})-$ (ここで、 R^{46} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は置換基を有していてもよいアリール基である) であり；

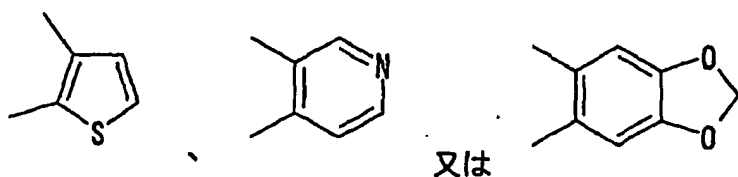
V_3 は $-CH(R^{47})-$ 又は $-N(R^{47'})-$ (ここで、 R^{47} および $R^{47'}$ は、それぞれ水素原子、アルキル基、ヘテロ環基又は置換基を有していてもよいアリール基である) である} を形成してもよい] で表される縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又はそれらの医薬上許容し得る塩。

20

2. Y が、 $-S-$ 、 $-O-$ 又は $-N(R^{36})-$ (ここで、 R^{36} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基である) であり、

Z が、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(R^{43})=CH-$ 、 $-C(R^{43'})=N-$ 、 $-N$

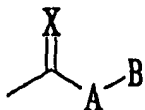
- =N-、-CO-、-CO-O-、-CO-CH₂-O-、-CH₂-CO-NH-、-C(R^{43''})(R⁴⁴)-N(R⁴⁵)-(ここで、R⁴³、R^{43'}、R^{43''}及びR⁴⁴は、同一又は異なって、水素原子、C₁₋₆アルキル基又は置換基を有していてもよいアリール基であり、R⁴⁵は、水素原子、C₁₋₆アルキル基(当該C₁₋₆アルキル基はカルボキシル基又はC₂₋₇アルコキシカルボニル基で置換されてもよい)又はC₂₋₇アルコキシカルボニル基である)、-C(=U)-N(R⁴⁸)-(ここで、=Uは=O又は=Sであり、R⁴⁸はR⁴⁵と同義である)又は-(CH₂)_s-O-(式中、sは1~3の整数であり、メチレン基はオキソ基で置換されていてもよい)であり、
- 10 R⁴⁰及びR⁴¹が、同一又は異なって、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基又はC₂₋₇アルコキシカルボニル基であるか、あるいはR⁴⁰及びR⁴¹が隣接する炭素原子と一緒に、



- を形成してもよい、請求項1記載の縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又は
- 15 それらの医薬上許容し得る塩。

3. R¹及びR²が、水素原子である請求項1または2記載の縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又はそれらの医薬上許容し得る塩。

- 20 4. R⁴が、

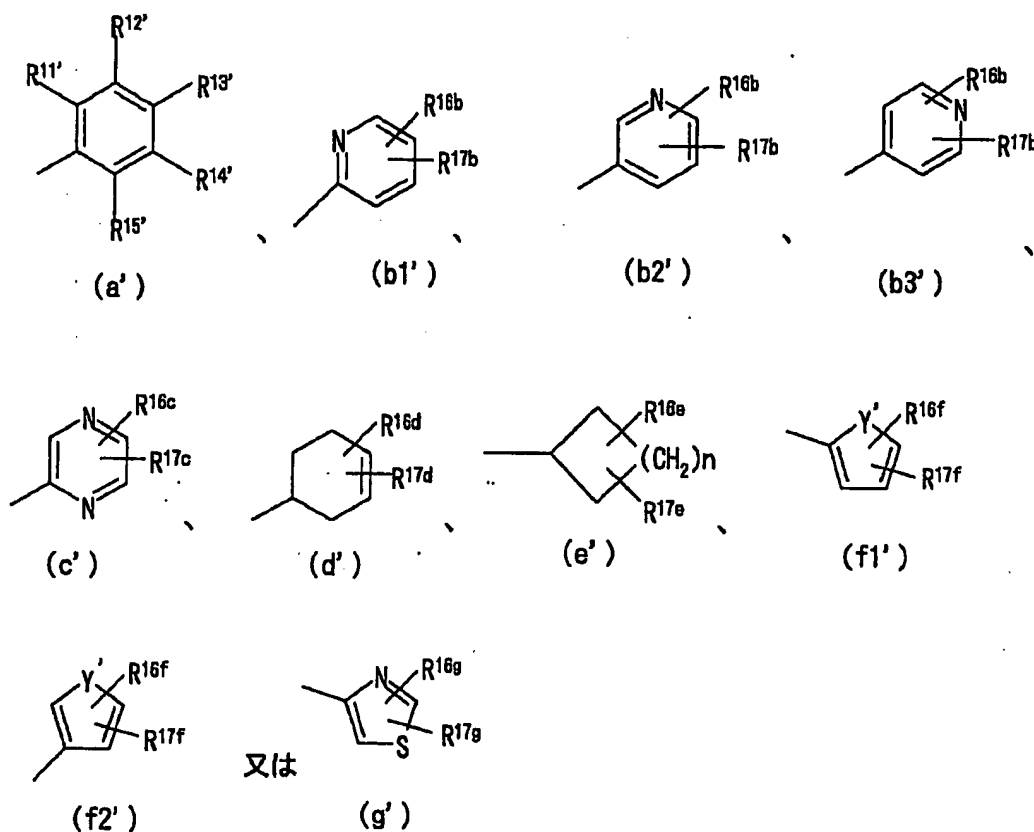


{ここで、Xは請求項1と同義であり；

Aは、-N(R^{8''})-(ここで、R^{8''}は水素原子、C₁₋₆アルキル基又は置換基を有していてもよいアリール基である)、-C(R^{9''})(R^{10''})-(ここで、

- $R^{9''}$ 及び $R^{10''}$ は同一又は異なって、独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基又は C_{2-7} アルコキシカルボニルアミノ基であるか、あるいは $R^{9''}$ 及び $R^{10''}$ が隣接する炭素原子と一緒になって、 C_{3-7} シクロアルキル基を形成してもよい)、 $-(CH_2)_m-NH-$ (ここで、 m は請求項1と同義である)、 $-CO-$ 又は単結合であり；

Bは、



- (ここで、 $R^{11'}$ 、 $R^{12'}$ 、 $R^{13'}$ 、 $R^{14'}$ 及び $R^{15'}$ は、同一又は異なって、独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ニトロ基、水酸基、シアノ基、ハロアルキル基、アラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、アリールオキシ基、テトラゾリル基、トリアゾリル基、 $-(CH_2)_p-CO-R^{19}$ (ここで、 p および R^{19} は請求項1と同義である)、 $-O-(CH_2)_r-R^{23}$ (ここで、 r および R^{23} は請求項1と同義である)、 $-O-CO-R^{27}$ (ここで、 R^{27} は請求項1と同義である) 又は $-N(R^{28''})$ (ここで、 $R^{28''}$ 及び $R^{29''}$ は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-}

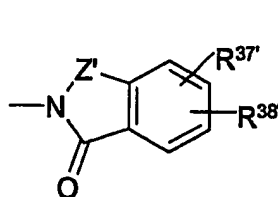
₆アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、 $-(CH_2)_{p'}-COO-$
 $R^{30''}$ (ここで、 p' は p と同義であり、 $R^{30''}$ は水素原子又は C_{1-6} アルキ
 ル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、水酸基、トリフルオロメチル基又はカルボキシ
 5 基で置換されてもよい) である)、 $-CON(R^{31})(R^{32})$ (ここで、 R^{31} 及
 び R^{32} は請求項 1 と同義である)、 $-CO-R^{33}$ (ここで、 R^{33} は請求項 1 と
 同義である) 又は $-CO-(CH_2)_{r'}-R^{34}$ (ここで、 r' および R^{34} は請
 求項 1 と同義である) である) であり、

$R^{16b} \sim R^{16g}$ 及び $R^{17b} \sim R^{17g}$ は請求項 1 と同義であり、

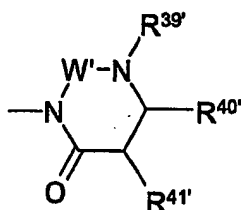
Y' は $-S-$ 又は $-N(R^{36})-$ (ここで、 R^{36} は請求項 1 と同義である) で
 10 あり、

n は請求項 1 と同義である) である} であるか、あるいは

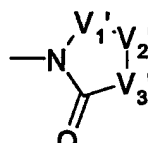
R^3 及び R^4 が隣接する窒素原子と一緒に becoming



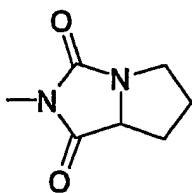
(i')



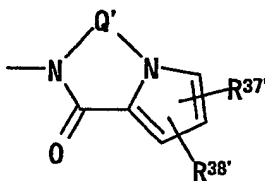
(ii')



(iii')

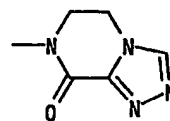


(iv')



(v')

又は



(vi')

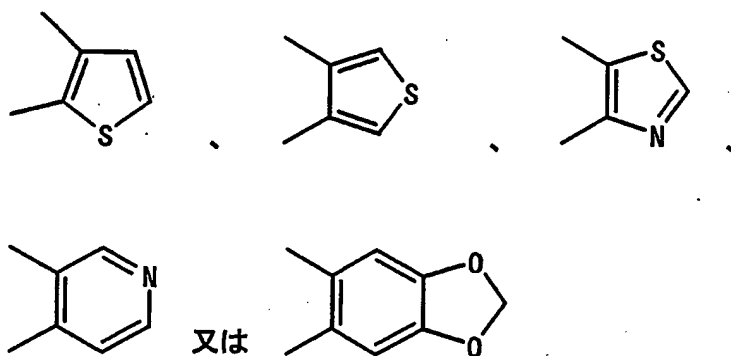
{ここで、 $R^{37'}$ 及び $R^{38'}$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、
 15 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、水酸基又は $-O-CO-R^{42}$
 (ここで、 R^{42} は請求項 1 と同義である) であり；

Z' は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(R^{43})=CH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-CO-$ 、
 $-CO-CH_2-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-CO-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CO-NH-$
 $-C(R^{43''})(R^{44})-N(R^{45'})-$ (ここで、 R^{43} 、 $R^{43''}$ 及び R^{44}

20 は請求項 1 と同義であり、 $R^{45'}$ は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{2-7} ア

ルコキシカルボニル基である)、 $-C(=U)-N(R^{48'})-$ (ここで、 $=U$ は $=O$ 又は $=S$ であり、 $R^{48'}$ は R^{48} と同義である) 又は $-(CH_2)_s-O-$ (式中、 s は1~3の整数であり、メチレン基はオキシ基で置換されていてもよい) であり;

- 5 $R^{39'}$ は、水素原子又は置換基を有していてもよいアリール基であり;
 $R^{40'}$ 及び $R^{41'}$ は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{2-7} アルコキシカルボニル基であるか、或いは $R^{40'}$ 及び $R^{41'}$ が隣接する炭素原子と一緒にあって、

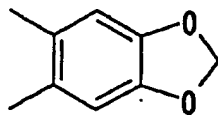
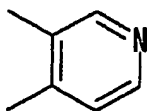
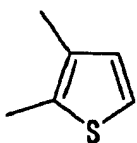


- 10 を形成してもよく;
 Q' は $-(CH_2)_t-$ (式中、 t は2又は3であり、メチレン基はオキシ基で置換されていてもよい)、 $-CO-NH-CH_2-$ 又は $-CH_2-NH-CO-$ であり;
 W' は $-CO-$ 又は $-CH_2-$ であり;
 15 V_1' および V_2' はそれぞれ請求項1の V_1 および V_2 と同義であり;
 V_3' は $-CH(R^{47''})-$ 又は $-N(R^{47''''})-$ (ここで、 $R^{47''}$ 及び $R^{47''''}$ は、同一又は異なって、水素原子又は置換基を有していてもよいアリール基である) である} を形成してもよい、請求項3記載の縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又はそれらの医薬上許容し得る塩。

20

5. Y' が、 $-S-$ 又は $-N(R^{36})-$ (ここで、 R^{36} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基である) であり、
 Z' が、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(R^{43})=CH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-CO-$ 、

- $-\text{CO}-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{43'})$
 $(\text{R}^{44})-\text{N}(\text{R}^{45'})-$ (ここで、 R^{43} 、 $\text{R}^{43'}$ 及び R^{44} は請求項 1 と同義
 であり、 $\text{R}^{45'}$ は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{2-7} アルコキシカルボニ
 5 ール基である)、 $-\text{C}(=\text{U})-\text{N}(\text{R}^{48'})-$ (ここで、 $=\text{U}$ は $=\text{O}$ 又は $=\text{S}$ で
 あり、 $\text{R}^{48'}$ は R^{48} と同義である) 又は $-(\text{CH}_2)_s-\text{O}-$ (式中、 s は 1 ~
 3 の整数であり、メチレン基はオキソ基で置換されていてもよい) であり、
 $\text{R}^{40'}$ 及び $\text{R}^{41'}$ が、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{2-}
 7 アルコキシカルボニール基であるか、或いは $\text{R}^{40'}$ 及び $\text{R}^{41'}$ が隣接する炭素原
 子と一緒にあって、



10

又は

を形成してもよい、請求項 4 記載の縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又はそれらの医薬上許容し得る塩。

6. $-\text{G}_1-\text{G}_2-\text{G}_3-$ が、 $-\text{S}-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^6)-$ である請求項 1 乃
 15 至 5 のいずれかに記載の縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又はそれらの医
 薬上許容し得る塩。

7. $-\text{G}_1-\text{G}_2-\text{G}_3-$ が、 $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^6)-\text{S}-$ である請求項 1 乃
 20 至 5 のいずれかに記載の縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又はそれらの医
 薬上許容し得る塩。

8. $-\text{G}_1-\text{G}_2-\text{G}_3-$ が、 $-\text{O}-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^6)-$ である請求項 1 乃
 25 至 5 のいずれかに記載の縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又はそれらの医
 薬上許容し得る塩。

9. $-\text{G}_1-\text{G}_2-\text{G}_3-$ が、 $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^6)-\text{O}-$ である請求項 1 乃

至 5 のいずれかに記載の縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又はそれらの医薬上許容し得る塩。

5 10. $-G_1-G_2-G_3-$ が、 $-N(R^7)-C(R^5)=C(R^6)-$ である請求項 1 乃至 5 のいずれかに記載の縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又はそれらの医薬上許容し得る塩。

10 11. $-G_1-G_2-G_3-$ が、 $-C(R^5)=C(R^6)-N(R^7)-$ である請求項 1 乃至 5 のいずれかに記載の縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又はそれらの医薬上許容し得る塩。

15 12. $-G_1-G_2-G_3-$ が、 $-N=C(R^5)-S-$ である請求項 1 乃至 5 のいずれかに記載の縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又はそれらの医薬上許容し得る塩。

13. $-G_1-G_2-G_3-$ が、 $-S-C(R^5)=N-$ である請求項 1 乃至 5 のいずれかに記載の縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又はそれらの医薬上許容し得る塩。

20 14. 請求項 1 乃至 13 のいずれかに記載の縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又はそれらの医薬上許容し得る塩と医薬的に許容される担体とを含有してなる医薬組成物。

25 15. 請求項 1 乃至 13 のいずれかに記載の縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又はそれらの医薬上許容し得る塩と医薬的に許容される担体とを含有してなる H L G P a 阻害剤。

16. 請求項 1 乃至 13 のいずれかに記載の縮合ピロール化合物、そのプロドラッグ又はそれらの医薬上許容し得る塩と医薬的に許容される担体とを含有してな

る糖尿病治療薬。

17. 高脂血症治療薬との併用のための請求項14記載の医薬組成物。

5 18. 高脂血症治療薬がスタチン系の薬剤である請求項17記載の医薬組成物。

19. スタチン系の薬剤が、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン及びセリバスタチンからなる群から選ばれる請求項18記載の医薬組成物。

10

20. 糖尿病治療薬との併用のための請求項14記載の医薬組成物。

21. 糖尿病治療薬が、インスリン製剤、スルホニル尿素薬、インスリン分泌促進薬、スルホンアミド薬、ビグアナイド薬、 α グルコシターゼ阻害薬及びインスリン抵抗性改善薬からなる群より選ばれる請求項20記載の医薬組成物。

15

22. 糖尿病治療薬が、インスリン、グリベンクラミド、トルブタミド、グリクロピラミド、アセトヘキサミド、グリメピリド、トラザミド、グリクラジド、ナテグリニド、グリブゾール、塩酸メトホルミン、塩酸プロホルミン、ボグリボース、アカルボースおよび塩酸ピオグリタゾンからなる群より選ばれる請求項20記載の医薬組成物。

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008917

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D491/048, 495/04, 519/00, A61K31/22, 31/366, 31/40, 31/404,
31/407, 31/41, 31/4418, 31/4985, 31/517, 31/536, 31/5517, 31/553,
45/00, A61P3/06, 3/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D491/048, 495/04, 519/00, A61K31/22, 31/366, 31/40, 31/404,
31/407, 31/41, 31/4418, 31/4985, 31/517, 31/536, 31/5517, 31/553,
45/00, A61P3/06, 3/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/037864 A1 (Japan Tobacco Inc.), 08 May, 2003 (08.05.03), & JP 2003-201279 A	1-22
Y	JP 2001-302546 A (Pfizer Products Inc.), 31 October, 2001 (31.10.01), & EP 1136071 A3	1-22
Y	JP 2001-131181 A (Pfizer Products Inc.), 15 May, 2001 (15.05.01), & EP 1088824 A2	1-22
Y	WO 02/20530 A1 (ASTRAZENECA AB, SE), 14 March, 2002 (14.03.02), & JP 2004-508376 A	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
03 September, 2004 (03.09.04)

Date of mailing of the international search report
21 September, 2004 (21.09.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D491/048, 495/04, 519/00, A61K31/22, 31/366, 31/40, 31/404, 31/407, 31/41, 31/4418, 31/4985, 31/517, 31/536, 31/5517, 31/553, 45/00, A61P3/06, 3/10, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D491/048, 495/04, 519/00, A61K31/22, 31/366, 31/40, 31/404, 31/407, 31/41, 31/4418, 31/4985, 31/517, 31/536, 31/5517, 31/553, 45/00, A61P3/06, 3/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA(STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 03/037864 A1 (日本たばこ産業株式会社) 2003.05.08 & JP 2003-201279 A	1-22
Y	JP 2001-302546 A (ファイザー・プロダクツ・インク) 2001.10.31 & EP 1136071 A3	1-22
Y	JP 2001-131181 A (ファイザー・プロダクツ・インク) 2001.05.15 & EP 1088824 A2	1-22
Y	WO 02/20530 A1 (ASTRAZENECA AB, SE) 2002.03.14 & JP 2004-508376 A	1-22

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03.09.2004

国際調査報告の発送日

21.9.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡辺 仁

4P

8213

電話番号 03-3581-1101 内線 3492